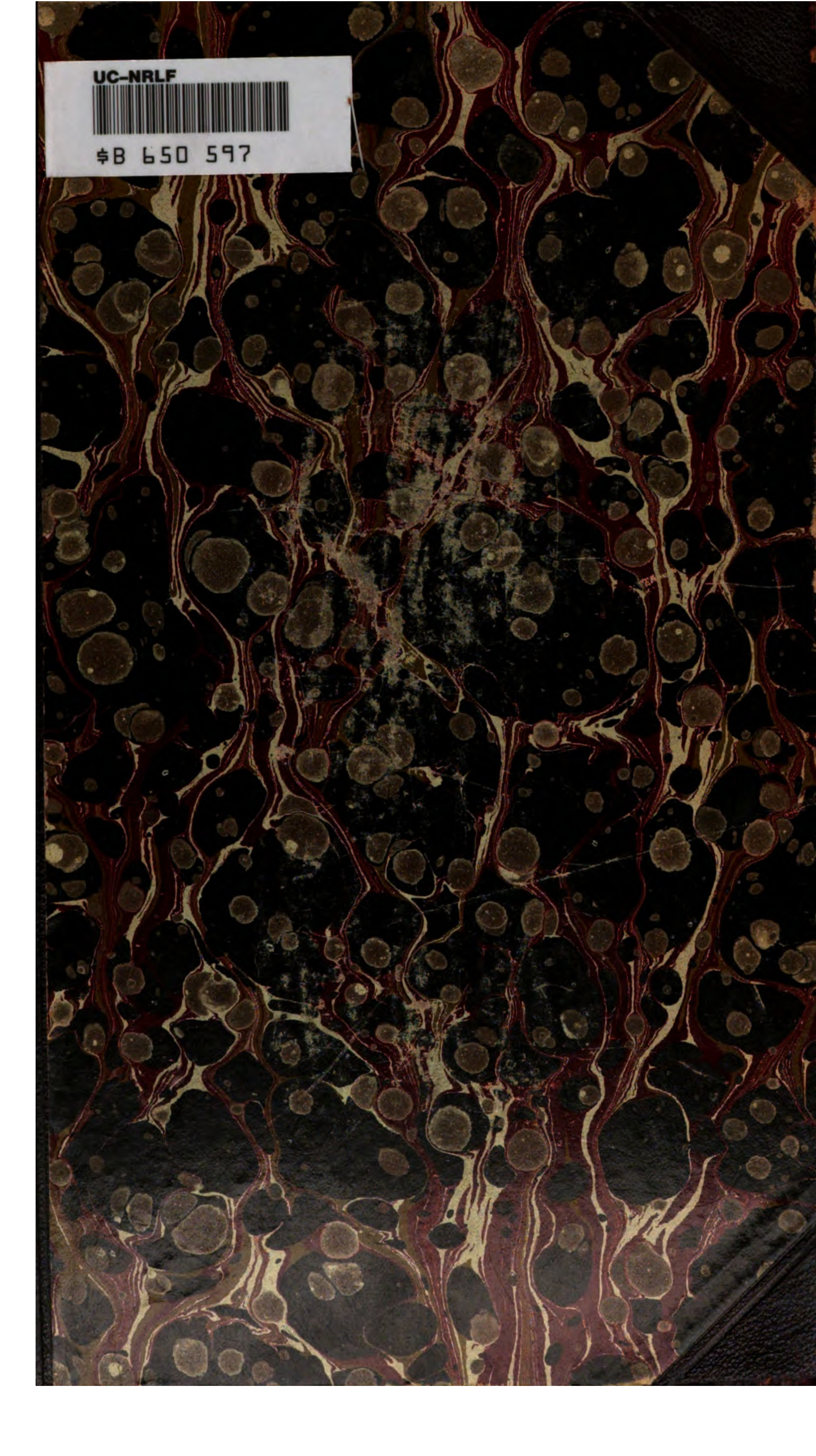
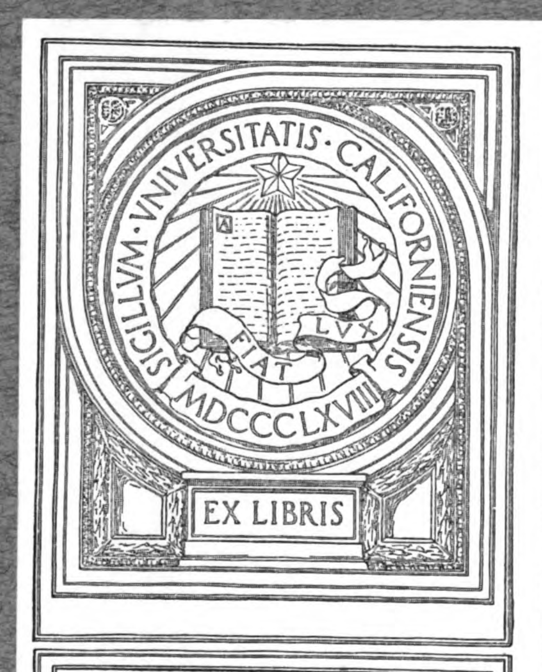
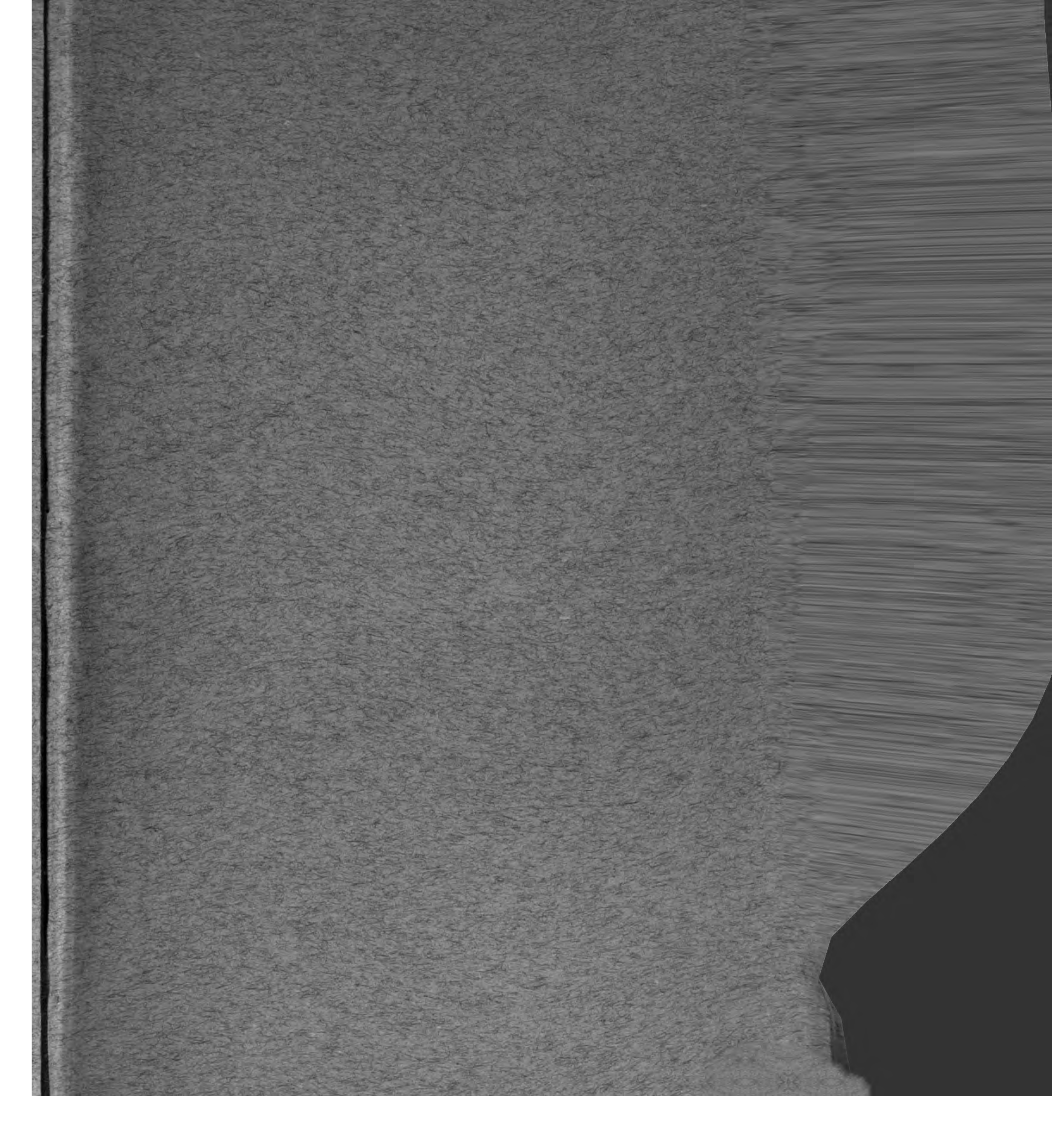
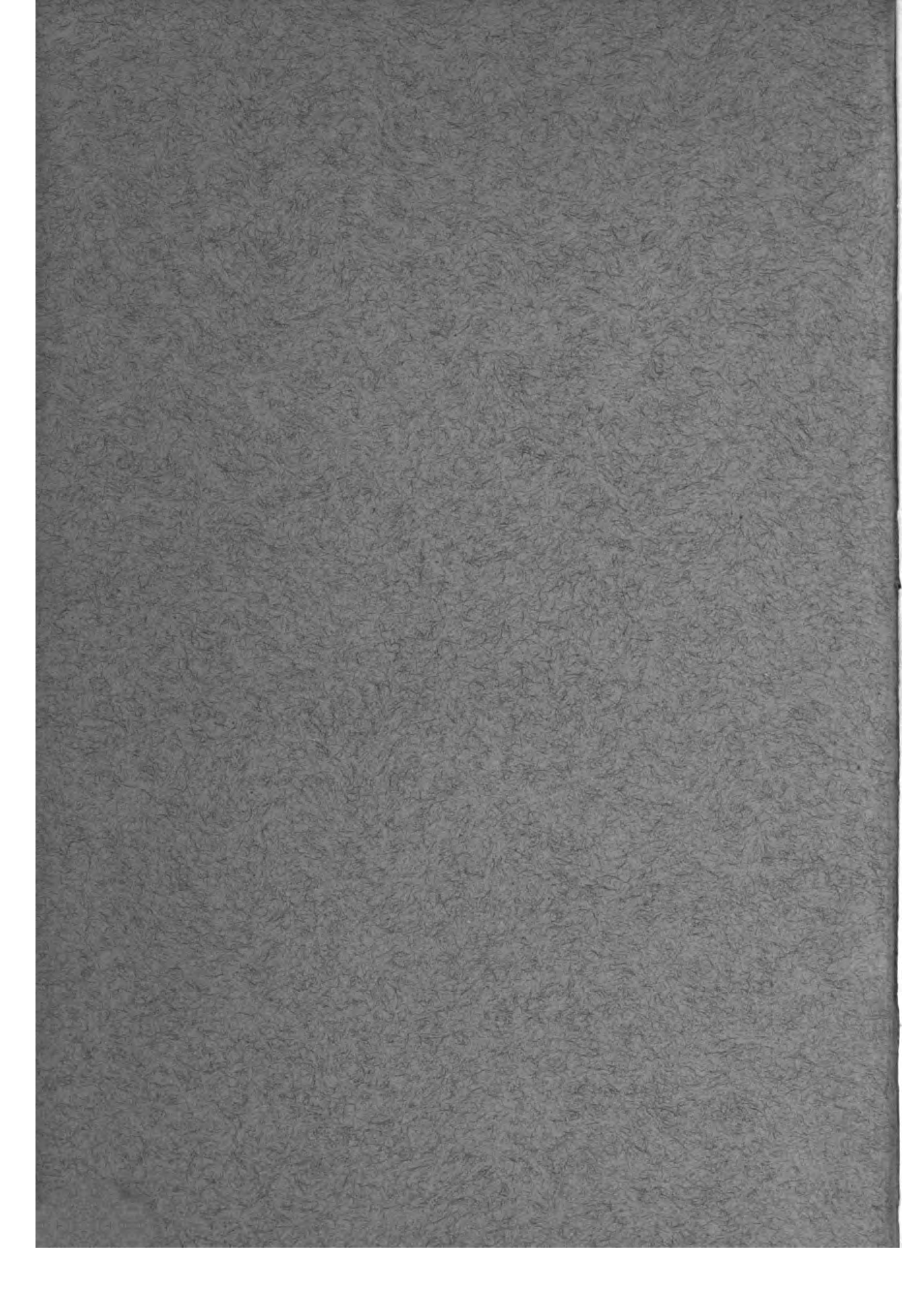

UC-NRLF
$B 650 597


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





Biochemische Zeitschrift.

Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.

Herausgegeben von

E. Buchner-Würzburg, P. Ehrlich-Frankfurt a. M., F. Hofmeister-Straßburg i. Els., C. von Noorden-Wien, E. Salkowski-Berlin, N. Zuntz-Berlin

unter Mitwirkung von

M. Ascoli-Catania, L. Asher-Bern, J. Bang-Lund, G. Bertrand-Paris, A. Bickel-Berlin, F. Blumenthal-Berlin, A. Bonanni-Rom, F. Bottazzi-Neapel, G. Bredig-Karlsruhe i. B., A. Durig-Wien, F. Ehrlich-Breslau, G. Embden-Frankfurt a. Main, S. Flexner-New York, S. Fränkel-Wien, E. Freund-Wien, U. Friedemann-Berlin, E. Friedmann-Berlin, O. v. Fürth-Wien, G. Galeotti-Neapel, H. J. Hamburger-Groningen, A. Heffter-Berlin, V. Henri-Paris, W. Heubner-Göttingen, R. Höber-Kiel, M. Jacoby-Berlin, R. Kobert-Rostock, M. Kumagawa-Tokio, F. Landolf-Buenos-Aires, L. Langstein-Berlin, P. A. Levene-New York, L. von Liebermann-Budapest, J. Loeb-New York, W. Loeb-Berlin, A. Loewy-Berlin, A. Magnus-Levy-Berlin, J. A. Mandel-New York, L. Marchlewski-Krakau, P. Mayer-Karlsbad, J. Meisenheimer-Berlin, L. Michaelis-Berlin, J. Morgenroth-Berlin, W. Nernst-Berlin, W. Ostwald-Leipzig, W. Palladin-St. Petersburg, W. Pauli-Wien, R. Pfeiffer-Breslau, E. P. Pick-Wien, J. Pohl-Prag, Ch. Porcher-Lyon, F. Roehmann-Breslau, P. Rona-Berlin, S. Salaskin-St. Petersburg, N. Sieber-St. Petersburg, M. Siegfried-Leipzig, S. P. L. Sörensen-Kopenhagen, K. Spiro-Straßburg, E. H. Starling-London, J. Stoklasa-Prag, A. Stutzer-Königsberg i. Pr., F. Tangl-Budapest, H. v. Tappeiner-München, H. Thoms-Berlin, J. Traube-Charlottenburg, A. J. J. Vandevelde-Gent, A. Wohl-Danzig, J. Wohlgemuth-Berlin.

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Neununddreißigster Band.



Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1912.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Inhaltsverzeichnis.

Über das Vorkommen einer Glycerophosphotase in tierischen Organen.

Von

Paul Grosser und Joseph Husler.

(Aus der Kinderklinik des städt. Krankenhauses in Frankfurt a. M.)

(Eingegangen am 7. Januar 1912.)

Versuche, die der eine von uns über den Kalkstoffwechsel begonnen hat[1]), führten uns zu der Erkenntnis, daß über die Lehre vom Phosphorstoffwechsel, der ja zum Kalkstoffwechsel in innigster Beziehung steht, noch Unklarheiten über die fundamentalsten Grundlagen bestehen, und deshalb auch eine klare Antwort auf die mannigfaltigen Fragen des Kalkstoffwechsels in physiologischen und pathologischen Verhältnissen nicht zu erwarten ist. Die wichtigste Frage, ob organische und anorganische Phosphorsäureverbindungen vom Organismus gleichsinnig verarbeitet werden, oder ob in dem Nutzeffekt beider ein wesentlicher Unterschied besteht, gibt noch in jüngster Zeit Anlaß zu ausführlicher Polemik[2]).

Nach den Arbeiten einer Reihe namhafter Autoren scheint es, als ob den organischen Verbindungen für den Phosphoransatz der Zellen besondere Vorzüge gegenüber den anorganischen Phosphaten zukommen, doch haben andere ernste Forscher mit anorganischen Verbindungen dieselbe Wirkung erzielt, wie mit organischen. So konnten Hart, Mc Collum und Fuller[3])

---

[1]) Grosser, Verhandlungen der Gesellschaft für Kinderheilkunde 1911.

[2]) Cronheim und Bang in der Zeitschr. f. physikal. u. diät. Ther. 1911.

[3]) E. B. Hart, Mc Collum und Fuller, Amer. Journ. of Physiol. 23.

in einer großen Versuchsreihe zeigen, daß junge Schweine sowohl an Gewicht wie an Elementarbestandteilen, besonders an Phosphor, durch Zulagen von Calciumphosphat ebensogut zunahmen wie bei Zufütterung organischer Verbindungen, und auch Berg[1]) fand beim erwachsenen Menschen, daß der Phosphoransatz bei Verfütterung von Calciumphosphat nicht anders war als bei Verfütterung von organischen Phosphaten oder Lecithin. Von diesem wußten wir bisher nur, daß es im Verdauungskanal durch die fettspaltenden Fermente in Cholin, freie Fettsäuren und Glycerinphosphorsäure gespalten wird. Daß die letztere direkt in den Organismus übergeht, ist die Anschauung der meisten Autoren, die sich dabei auf Hasebroek[2]) stützen. Dieser konnte im Kloakenschlamm kein Ferment nachweisen, das Glycerinphosphorsäure zu zerlegen vermochte, und schloß daraus, daß diese Säure durch Fermente nicht spaltbar wäre. Die prinzipielle Wichtigkeit der Frage veranlaßte uns, diese Untersuchungen aufzunehmen, und zwar mit tierischen Organen.

Als Versuchslösung benutzten wir eine $1^{0}/_{0}$ige wässerige Lösung von Natriumglycerophosphat (Merck), die optisch inaktiv und frei von organischen Phosphaten war. Letztere Eigenschaft wurde vor jeder Versuchsreihe geprüft, da wir hin und wieder auf Präparate stießen, die mit Magnesiamischung leichte Trübung gaben. Zu einer bestimmten Menge Lösung wurde das zu untersuchende Organpulver oder -extrakt hinzugesetzt und 24 Stunden unter Toluol- oder Phenolzusatz in den Brutschrank bei 37° gestellt. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die nicht gelösten Bestandteile durch Kaolin unter Zusatz von 2 bis 3 Tropfen konz. Essigsäure und Kochsalz adsorbiert und das Filtrat auf Phosphorsäure durch salpetersaures Molybdän oder ammoniakalische Magnesiamischung geprüft. Fiel diese Prüfung positiv aus, so wurde vom gebildeten Phosphorsäure-Ammoniak-Magnesia-Niederschlag abfiltriert, das Filtrat nach Neumann verascht[3]) und wieder auf Phosphorsäure geprüft.

---

[1]) Ragnar Berg, diese Zeitschr. 30.

[2]) Hasebroek, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

[3]) Es ist unbedingt erforderlich, nach Neumann zu veraschen, da die gewöhnliche Säurespaltung nicht immer die Glycerinphosphorsäure quantitativ aufschließt.

Bildete sich jetzt kein Niederschlag, so war die fermentative Spaltung quantitativ, da eben keine gebundene Phosphorsäure mehr in dem zur Veraschung gelangten Filtrat vorhanden war. War jedoch Phosphorsäure nachgewiesen, so wurde diese quantitativ bestimmt. Und zwar so, daß in einem aliquoten Teile des Kaolinfiltrates die anorganische Phosphorsäure als pyrophosphorsaure Magnesia bestimmt und aus der Differenz zwischen der in der Stammlösung an Glycerin gebundenen und der nach der Spaltung gefundenen Menge die abgespaltene Menge P_2O_5 berechnet wurde.

Bei allen Versuchen wurden zwei Kontrollen angesetzt, und zwar einmal mit gekochtem Organpulver bzw. Extrakt und zweitens mit Kochsalzlösung statt der Glycerophosphatlösung. Bei dieser letzteren Kontrolle zeigte sich manchmal eine geringe Trübung nach Zusatz von Magnesiamischung, ein Zeichen, daß aus dem Organpulver selbst durch autolytische Fermente eine ganz geringe Menge Phosphorsäure frei wurde. Bei der Kochkontrolle ist es notwendig, Pulver oder Extrakt vor der Mischung mit der Glycerophosphatlösung zu kochen, da sonst bei den wirksamen Organen schon vor dem Kochen P_2O_5 abgespalten werden kann.

Wir untersuchten die Organe einer unmittelbar zum Versuche getöteten Katze. Die Wirkung des Organpulvers auf die Glycerophosphorsäure zeigt die folgende Tabelle.

Organ	Abgespaltene P_2O_5	Organ	Abgespaltene P_2O_5
1. Niere	100 %	5. Milz	Spur
2. Darm	100 „	6. Blut	0
3. Lunge	62 „	7. Muskel	0
4. Leber	16 „	8. Herzmuskel . .	0

Von anderen Tieren untersuchten wir noch Kälber- und Rinderorgane, sowie die Organe menschlicher Leichen. Hier war aber die Wirkung wesentlich schwächer, wenn auch die Reihenfolge der der Katzenorgane ähnlich war. Das untersuchte Rinderpankreas spaltete überhaupt nicht, während die Darmschleimhaut eines frisch getöteten Hundes und ebenso die Niere einer Maus die Glycerinphosphorsäure restlos spaltete. Wir glauben das Verhalten der Kalb-, Rind- und mensch-

lichen Organe darauf zurückführen zu können, daß die Verarbeitungen dieser Organe erst längere Zeit nach dem Tode stattfinden konnten und so die Wirkungskraft beträchtlich vermindert war.

Von Menschen untersuchten wir noch Blut und Faeces, und zwar vom Erwachsenen, Säugling und vom älteren Kind. Das Blut ließen wir direkt aus der Fingerbeere in die Glycerophosphatlösung tropfen. Von dem Faeces stellten wir uns Glycerinextrakt her. Während das Blut niemals Spaltung zeigte, schlossen die Faecesextrakte die Phosphorsäure restlos auf.

Aus diesen Beobachtungen können wir mit Sicherheit schließen, daß die Darmschleimhaut und die Nierenzellen ein Ferment besitzen, das Glycerophosphatlösung vollständig spaltet, und daß ein solches Ferment auch in den Lungen enthalten ist, anscheinend aber in geringerer Menge. Leber und Milz weisen dieses Ferment nur spurenweise auf, während Pankreas, Muskel, Herzmuskel und Blut es überhaupt nicht enthalten.

Es fragt sich nun, ob dieses Ferment mit einem der bekannten Fermente identisch ist. Wir untersuchten Trypsin, Pepsin, Papayotin, Steapsin, Pankreatin, Labferment und Erepsin, das uns von Herrn Prof. Cohnheim in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt war. Außer dem Erepsin bewirkte keines der genannten Fermente eine Glycerophosphorsäure-Spaltung. Das Erepsin jedoch spaltete vollständig. Wir glauben jedoch nicht, daß diese Wirkung von dem gleichen Ferment ausgeübt wird, das die Peptone abbaut, sondern daß in dem Darmpreßsaft, den die Erepsinlösung darstellt, neben dem Erepsin noch eine Glycerophosphotase enthalten ist. Wir sehen also, daß dieses Ferment mit keinem der bekannten Fermente identisch ist. Und auch mit dem von Rona[1]) erst kürzlich beschriebenen stimmt es nicht überein, da sein esterspaltendes Ferment gerade im Pankreas am stärksten enthalten ist und auch im Blut vorkommt, das unserige jedoch weder in den Pankreasfermenten noch im Blut nachzuweisen war.

---

[1]) Rona, Über ein Ester spaltendes Ferment. Diese Zeitschr. 32, 482.

Bei der Wirkung der Faeces-Extrakte könnte der Einwand erhoben werden, daß es sich nicht allein um Darmzellenwirkung, sondern auch um Bakterienwirkung handeln könnte. Da wir aber weder von Koli-, Staphylo- oder Streptokokkenkulturen noch von Bouillon-Misch-Kulturen der Gesamtflora der Faeces Glycerophosphotase-Wirkung sahen, so dürfte dieser Einwand hinfällig sein, und wir können sagen, daß das Ferment in den Faeces mit ausgeschieden wird, während es der Harn nach unseren Untersuchungen nicht enthält.

Sämtlichen bisher angeführten Versuchen gegenüber ist der Einwand erlaubt, daß diese Fermentwirkung zwar auf das synthetische Präparat besteht, nicht aber auf die im Lecithin vorkommende optisch aktive Glycerinphosphorsäure. Aber darauf angestellte Untersuchungen zeigten uns die Hinfälligkeit dieses Einwandes. Versetzten wir Lecithin-(Merck-)Emulsionen mit Darmpulver oder Darmpreßsaft, so war keine Phosphorsäure nachzuweisen. Verseiften wir aber das Lecithin und prüften die neutralisierte Lösung, in der vor Zusatz des Pulvers oder Extraktes keine freie Phosphorsäure vorhanden war, nach dem Zusatz, so zeigte sich vollständige Spaltung. Ebenso wenn wir zum Lecithin nicht nur die Glycerophosphotase sondern zugleich auch Steapsin hinzufügten. Wir können also sagen, daß auch die natürliche Glycerophosphorsäure des Lecithins durch die wirksamen Organe abgebaut wird.

Wir wollen aus diesen noch zu ergänzenden Versuchen keine weitgehenden Folgerungen ziehen; nur die Tatsache wird durch sie aufgeklärt, daß nämlich sowohl oral wie subcutan einverleibte Glycerophosphorsäure als anorganische Phosphorsäure im Urin ausgeschieden wird. Die oral eingeführte wird schon im Darm gespalten, dann vom Organismus wieder gepaart und schließlich ebenso wie die subcutan eingeführte von den Nierenzellen zerlegt. Es scheinen also für die organischen Phosphate dieselben Gesetze zu gelten wie für andere komplizierte Verbindungen, die wir in der Nahrung aufnehmen.

Studien in der Chlorophyllgruppe. XII.

Von

L. Marchlewski.

Über β-Phylloporphyrin. I.

Von

L. Marchlewski und J. Robel.

(Eingegangen am 2. Januar 1912.)

Mit 1 Tafel.

Vor kurzem haben wir Untersuchungen beschrieben[1]), die zeigten, daß die von Willstätter und Fritzsche[2]) an der Beschreibung des Phylloporphyrins von Schunck und Marchlewski geübte Kritik unberechtigt war und daß das sog. Pyrroporphyrin der erstgenannten Forscher nichts anderes ist als etwas verunreinigtes Phylloporphyrin der letzteren. Über das stärker basische Produkt von Willstätter und Fritzsche haben wir uns damals nicht geäußert, da wir bei der Anwendung des Phyllotaonins als Ausgangsmaterial ihm nicht begegnet sind. Jetzt sind wir in der Lage, auch bezüglich des stärker basischen Porphyrins genauere Angaben zu machen und diejenigen von Willstätter und Fritzsche wesentlich zu korrigieren. Diese Forscher hatten keine einheitlichen Substanzen unter den Händen. Das Fehlschlagen der von ihnen benutzten Methode hat seinen Grund in der zu gering geschätzten Basizität des weniger basischen Produktes, nämlich des Phylloporphyrins von Schunck und Marchlewski, das zugleich gebildet wird. Letzteres wird, wie zu erwarten war, von $^1/_2\,^0/_0$iger Salzsäure aus ätherischen Lösungen ebenfalls auf-

[1]) Diese Zeitschr. 32, 204, 1911.

[2]) Liebigs Annal. 1909, 33.

genommen, allerdings in geringerem Grade, jedoch in genügenden Mengen, um das stärker basische Produkt zu verunreinigen und das Spektrum desselben zu entstellen. Die Trennung beider Porphyrine gelingt nur bei Anwendung einer 2mal so schwachen Lösung als die, die von Willstätter und Fritzsche angewandt wurde, d. h. nur mit Hilfe einer $^1/_4$ %igen Salzsäure.

Das rein dargestellte, stärker basische Porphyrin, das wir Phylloporphyrin β nennen, unterscheidet sich in spektroskopischer Beziehung vom Phylloporphyrin von Schunck und Marchlewski besonders dadurch, daß sämtliche Bänder ziemlich bedeutend nach dem roten Ende des Spektrums verschoben erscheinen, aber der allgemeine Charakter bleibt derselbe, während in der Beschreibung von Willstätter und Fritzsche sehr bedeutende Unterschiede in beiden Spektren, besonders in bezug auf die relativen Intensitäten der beiden ersten Bänder, verzeichnet werden. Zur Darstellung des Phylloporphyrins β bedienten wir uns einer Rohchlorophyllansäure, die aus Ahornblätterchlorophyllan bereitet wurde. Die getrockneten und gepulverten Blätter wurden mit dem 5fachen Gewicht von siedendem 96%igen Alkohol übergossen und nach $^1/_2$stündigem Rühren bei 300 Atm. gepreßt. Die erhaltene Rohchlorophylllösung zeigte für das Na-Licht einen Extinktionskoeffizienten = 14. Sie wurde nach dem Filtrieren mit Oxalsäure versetzt (auf 1 l 25 ccm 10%ige alkoh. Lösung) und am nächsten Tage abfiltriert. Das Chlorophyllan wurde dann nach der Methode von E. Schunck gereinigt. Das Chlorophyllan wurde sodann verseift, indem auf 1 g 50 ccm (10%) KOH in Methylalkohol verwendet wurden, und nach 24stündigem Stehen in der Kälte die gebildeten Chlorophyllansäuren durch Salzsäurezusatz ausgefällt, filtriert und auf dem Wasserbade getrocknet.

Je 1 g dieses Produktes wurde nun mit 50 ccm 10%igem KOH in Alkohol bei 200° im Autoklaven erwärmt. Nach $3^1/_2$stündigem Erhitzen wurde der Inhalt des Autoklaven mit Wasser versetzt, mit Essigsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde wiederholt mit Wasser gewaschen, wobei ein gelbbrauner Farbstoff entfernt wurde, und dann mit $^1/_2$%iger Salzsäure extrahiert. Der salzsaure Extrakt wurde einigemal mit dem gleichen Volumen Äther ausgewaschen, wobei in die ersten Ätherextrakte ein Gemisch von

Farbstoffen überging, unter denen, dem Spektrum nach zu urteilen, Phylloporphyrin von Schunck und Marchlewski überwog. Das Band von den Wellenlängen λ 623—618 war nämlich stärker als das nächstliegende, weniger stark gebrochene Band (von λ 633—628). Die nächsten Extrakte zeigen die ebengenannten Bänder von ungefähr derselben Intensität. Sobald die weiteren Extrakte das Band bei λ 633—628 stärker erscheinen lassen als das Band bei λ 623—618, wird die Extraktion mit Äther aufgegeben und die saure Lösung mit Natriumacetat versetzt und das Ganze von neuem mit Äther behandelt.

Die Untersuchung der erhaltenen Lösung im Spektroskop zeigte ein Spektrum, das der Zeichnung von Willstätter sowie auch der angegebenen Intensitätsreihenfolge gut entsprach, jedoch mit einer wichtigen Ausnahme. Band I war ebenso dunkel wie Band II. Da nun die Lage des Bandes II (λ 624—621) derjenigen des Bandes I des Phylloporphyrins von Schunck und Marchlewski entspricht, so kamen wir sofort zu dem Schluß, daß die ätherische Lösung, die Willstätter und Fritzsche untersuchten, Phylloporphyrin von Schunck und Marchlewski noch enthalten mußte. Um dieses Porphyrin zu entfernen, wurde nun die ätherische Lösung mit $^{1}/_{4}{}^{0}/_{0}$iger Salzsäure extrahiert. Die Säure färbte sich rotviolett, und die darüberstehende ätherische Lösung, in der das Mengenverhältnis sich zugunsten des Phylloporphyrins von Schunck und Marchlewski änderte, zeigte nun das Willstätter und Fritzschesche Spektrum. Die Lösung in $^{1}/_{4}{}^{0}/_{0}$iger Salzsäure hat eine schön rotviolette Farbe, deren blauer Ton intensiver ist als der von Kaliumpermanganatlösungen. Sie wurde mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Eine vorausgehende Behandlung mit Natriumacetat ist insofern nicht ratsam, als die abgeschiedenen ziegelroten Flocken nur schwierig von Äther gelöst werden. Letztere können übrigens leicht in Lösung gebracht werden, wenn man sie mit Eisessig behandelt und dann Äther zusetzt und schließlich die Essigsäure durch Waschungen mit Wasser entfernt. Die ätherischen Lösungen, die auf diese Art erhalten werden, zeigen ein charakteristisches Spektrum, das dem stärker basischen Porphyrin eigen sein muß. Das Spektrum stimmt nicht überein mit den

Angaben von Willstätter und Fritzsche. Ein starkes Doppelband im Orange ist auch in konzentrierten Lösungen nicht zu bemerken [vgl. die Zeichnung von Willstätter[1])], sondern nur ein starkes Band, das an der stärker gebrochenen Seite von einem zweiten, äußerst schwachen Bändchen begleitet ist, ganz wie im Spektrum des „alten" Porphyrins. Das gleiche ist auch in schwächeren Lösungen zu konstatieren, immer ist das weniger gebrochene Band bedeutend intensiver als das stärker gebrochene, während Willstätter das Umgekehrte angibt.

Die ätherische Lösung wurde konzentriert, wobei das Phylloporphyrin β in Nadeln auskrystallisierte. Es zeigte sich, daß es nicht angeht, die beiden Porphyrine voneinander krystallographisch so zu unterscheiden, wie dies Willstätter und Fritzsche taten. Beide Porphyrine können in stumpfen Säulen krystallisieren, nur erscheint das alte Porphyrin, das jetzt zweckmäßig Phylloporphyrin α genannt werden soll, in breiteren Säulen als das stärker basische Phylloporphyrin β. In Substanz verglichen sind beide krystallisierten Porphyrine sich sehr ähnlich, das α-Porphyrin hat einen etwas lebhafteren Glanz. Genaue Angaben über die Unterschiede in Löslichkeiten beider Substanzen können nur nach quantitativen Messungen gemacht werden, sonst verfällt man in Fehler. Aus qualitativen Versuchen zu schließen, ist Phylloporphyrin β in Alkohol wie auch in Äther schwerer löslich als das Phylloporphyrin α, während man aus den Angaben von Willstätter und Fritzsche das Entgegengesetzte annehmen müßte[2]). In Eisessig ist das β-Porphyrin leichter löslich als das α-Porphyrin. Die Lösung des β-Porphyrins in Salzsäure mittlerer Konzentration (10°/$_0$ig) ist rotviolett und hat keinen braunstichigen Ton, noch ist sie gar „grün tingierend", wie Willstätter und Fritzsche angaben. Im Vergleich mit einer analogen Lösung des Phylloporphyrins α ist die obige Lösung entschieden blauer.

[1]) l. c., S. 115.

[2]) Allerdings soll nach Willstätter und Fritzsche Phylloporphyrin α in einer leichter und einer schwerer löslichen Modifikation vorkommen. Unter diesen Umständen erscheint aber der auf S. 43 gedruckte Satz der Autoren, der sich auf das Phylloporphyrin von Schunck und Marchlewski bezieht, besonders ungerechtfertigt.

Beim Verdünnen von Lösungen in konz. Salzsäure beobachtet man das gleiche Verhalten, d. h. man erhält klare Lösungen. Die entgegengesetzte Beobachtung von Willstätter und Fritzsche kann daher keine allgemeine Gültigkeit haben. Es ist möglich, daß beim Wählen ganz besonderer Mengenverhältnisse von konz. Säure und Wasser das Chlorhydrat des Phylloporphyrins α gefällt wird. Sicher ist es aber auch, daß man eine Lösung des Phylloporphyrins α in konz. Salzsäure mit Wasser versetzen kann, ohne eine Abscheidung zu bemerken, und es war daher ungerechtfertigt, auf Grund derartiger qualitativer Versuche die Angaben von Schunck und Marchlewski anzugreifen und die Reinheit des Produktes zu bezweifeln.

Die Lage der Absorptionsbänder des Phylloporphyrins β wurde für eine ätherische Lösung ermittelt, deren Extinktionskoeffizient für Natriumlicht 0,2744 betrug. Die Lösung wurde erhalten, indem krystallisiertes Phylloporphyrin β während 24 Stunden in Berührung mit Äther stand und vom ungelösten Porphyrin abfiltriert wurde.

Schichtendicke	20 mm	40 mm	60 mm	70 mm	100 mm
Band I	λ 633,3—629,5	λ 633,5—628,3	λ 633,5—627,8	λ 634,0—627,3	λ 634,5—627,0
„ II	—	—	λ 623,0—618,3	λ 626,0—618,3	(als Schatten zu I: bis 617,8)
„ III	—	λ 606,0—601,8	λ 606,0—601,5	λ 606,8—601,5	λ 606,8—601,5
„ IV	Schatten bis λ 587,6 λ 577,0—572,0 Schatten b. 565,5	λ 590,5—571,5 Schatten b. 563,3	λ 591,5—571,3 Schatten b. 562,5	λ 595,0—562,3 Schatten b. 561,8	λ 595,5—562,0
„ V	λ 539,5—528,0	λ 542,0—526,5	λ 542,5—526,0	λ 543,5—525,5	λ 544,3 (End-
„ VI	λ 514,3—487,0	λ 517,0—483,5	λ 518,5—482,0	λ 519,0—481,5	absorption)

Der Intensität nach lassen sich die Bänder wie folgt ordnen:

$$\text{VI} > \text{IV} > \text{V} > \text{I} > \text{III} > \text{II}.$$

Erwähnt mag noch werden, daß der am weniger gebrochenen Rande des vierten Bandes verzeichnete Schatten (20 mm) vom eigentlichen Band durch eine kaum bemerkbare Aufhellung getrennt ist; die Ausmessung derselben war aber undurchführbar.

Eine Lösung des Phylloporphyrins in $10^{0}/_{0}$iger Salzsäure verursacht im Spektrum 5 Bänder. Das am stärksten ge-

brochene ist das schwächste und kann nur in konz. Lösungen beobachtet werden.

	Lösung A.	Lösung B.[1]	Lösung C.	Lösung D.	Lösung E.[2]
Band I		606,0—592,5	604,8—594,0	604,3—598,0	—
„ II	606,8—535,3	584,8—	584,3—577,3[1]	—	—
„ III		572,5—540,3	568,5—542,0	564,0—549,5 Schatten bis 541,8	562,0—550,5 Schatten bis 545,3
„ IV	520,5—508,8	520,0—511,3	—	—	—
„ V	492,0—479,0	—	—	—	—

Das Mißlingen der Reindarstellung des Phylloporphyrins β in den Versuchen von Willstätter und Fritzsche hat seinen Grund in der nicht genügenden Berücksichtigung der spektroskopischen Methoden bei der Untersuchung von Chlorophyllderivaten, besonders auch im Stadium ihrer Reinigung. Unrein war das Präparat, mit dem sie Löslichkeitsversuche ausführten, und unrein war dasjenige, an dem die spektralen Eigenschaften studiert wurden.

Weitere Studien über Phylloporphyrin β werden bald folgen.

---

[1]) Das Feld zwischen Band II und III ist stark verdunkelt.

[2]) Die Lösungen wurden bereitet, indem jedesmal das gleiche Volumen 10%iger Salzsäure zugesetzt wurde.

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Rhodanfütterung.

Von

G. Diena.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 6. Januar 1912.)

Herkunft und Ausscheidung des Rhodans sind vielfach Gegenstand experimenteller und klinischer Arbeiten gewesen.

Im Brennpunkte aller hierher gehörigen Untersuchungen stehen die Fragen:

Welches sind die Lieferanten des Rhodans? An welchem Orte im Körper bildet sich das Rhodan? In welche Sekrete und Exkrete tritt das Rhodan über und in welchen Mengen? Wie beeinflußt Rhodan den Stoffwechsel? Welche Funktionen antiseptischer und anderer Art hat das Rhodan zu verrichten und welchen Sinn hat die Rhodanbildung im Körper überhaupt? Die Literatur findet sich bis zum Jahre 1906 ziemlich vollständig in der Arbeit „Weitere Untersuchungen über die Bedeutung der Rhodanverbindungen im Tierkörper“[1]) von Edinger und Clemens zusammengestellt.

Seitdem sind nur wenige Arbeiten über diesen Gegenstand erschienen. Sie behandeln fast durchgängig die Chemie des Rhodans im Tierkörper. Da sich die folgende Arbeit vor allem mit der Ausscheidung verfütterten Rhodans durch die Drüsen und anhangsweise auch mit der Beeinflussung des N-Stoffwechsels durch verfüttertes Rhodan befaßt, so seien nur die wichtigsten derjenigen Arbeiten hier namentlich aufgeführt, die mit diesen Gegenständen in Beziehung stehen.

Ein besonderes Interesse hat das Studium des Einflusses verfütterten Rhodans auf den Körper nicht zuletzt aus dem Grunde, weil Hausmann (cf. Arbeit von Edinger und Clemens) beobachtet haben will,

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 5, 9.

daß die Rhodangabe bei Nephritis einen günstigen, eiweißverringernden Einfluß in bezug auf das Harneiweiß hat, weil Edinger und Clemens[1]) und neuerdings auch Nerking[2]) Rhodan erfolgreich bei harnsaurer Diathese verwandten, weil Bentley und le Roy[3]) seine Gabe bei Arteriosklerose nützlich fanden, weil Rhodan mit Erfolg bei Zahncaries, bei der das Speichelrhodan fehlen soll, verwandt wurde und weil endlich verschiedentlich eine sedative Wirkung des Rhodans hervorgehoben wird.

Diese Hinweise auf die klinische Verwendung mögen genügen; nicht alle Indicationen wurden aufgezählt, aber immerhin rechtfertigen auch diese klinischen Erfahrungen, eine pharmakologische Prüfung einiger der oben aufgeworfenen Fragen nach dem Schicksal und den Wirkungen des verfütterten Rhodans erneut in Angriff zu nehmen. Bevor ich meine eignen Versuche mitteile, mögen zur Fixierung unserer augenblicklichen Kenntnisse die damit in Beziehung stehenden wichtigsten Arbeiten aus der Literatur kurz referiert werden.

Bruylant[4]) hat die Rhodanausscheidung im Urin und im Speichel des Menschen untersucht. Wie der Verfasser sagt, fanden sich im Speichel Rhodanspuren bis 0,0698 $^0/_{00}$, im Urin Spuren bis 0,0049 $^0/_{00}$. Im menschlichen Amnionwasser, im Abdominalcysteninhalt und in der Hydrocelenflüssigkeit, hat er immer eine positive Rhodanreaktion gefunden.

Im Nasen-Conjunctivalsekret bei den Menschen ist, wie Munk[5]) und andere Autoren fanden, das Rhodan deutlich nachweisbar, selbst auch dann, wenn die Rhodanreaktion im Speichel fehlt.

Bei dem gesunden Menschen gibt es durchschnittlich, nach Ghedini[6]), eine tägliche Rhodanausscheidung von 0,009276 g im Harn. Dieser von Ghedini bestimmte Durchschnitt ist größer als jener von Bruylant bestimmte Wert (0,00197 g), aber kleiner, als die Durchschnittswerte, die von Munk[7]) (0,0225 g) von Gescheidlen[8]) (0,08 g) und von Meyer[9]) (0,0476 g) darüber angegeben wurden.

Neuerdings hat Ghedini die Rhodanausscheidung im Urin bei den Kranken bestimmt und er hat die Menge ausgeschiedenen Rhodans bei den verschiedenen Krankheiten verglichen. Er hat 61 Fälle untersucht und fand eine stärkere Rhodanausscheidung bei Leberleiden und Zuckerkranken.

Nur bei Polisarkie fand der Verfasser eine Rhodanverminderung.

Keine deutliche Verschiedenheit gibt es nach Ghedini in bezug auf das Alter und das Geschlecht.

---

[1]) Edinger und Clemens, Zeitschr. f. klin. Med. 59.
[2]) Nerking, Med. Klinik 1912.
[3]) Bentley und le Roy zit. nach Nerking.
[4]) Bruylant, Bull. de l'Acad. de Belgique 2, 18.
[5]) Munk, Arch. f. d. ges. Physiol. 61.
[6]) Ghedini, Rivista critica di Clinica Medica 1911, Nr. 48.
[7]) Munk, Virchows Archiv 69.
[8]) Gescheidlen, Arch. f. d. ges. Physiol. 14.
[9]) Meyer, Arch. f. klin. Med. 1904.

Bei den Tieren hat Bruylant immer im Urin von Pferden und Kühen, im Blut und im Blutserum von Rindern und in der Rindergalle und im Kuhmilchserum eine positive Rhodanreaktion gefunden. Bei den Hunden gibt es eine große Verschiedenheit zwischen den einzelnen Sekreten. Im Speichel gibt es nach Nencki[1]) und Munk keine Rhodanatspuren; im Pankreassafte ist das Rhodanat nach Nencki auch nicht nachweisbar. Im Magensafte aber fanden Nencki und Schumann-Simonowski[2]) immer bei ösophagotomierten Hunden eine positive Rhodanreaktion.

Wenn man das Rhodan im Körper des Menschen oder der Tiere vermehrt, so steigert sich die Rhodanatbildung, und die Ausscheidung des Stoffes wächst ebenfalls an.

Kabdebò[3]) hat NaSCN eingespritzt, und fand danach 88 bis 87%, der eingespritzten Menge im Urin wieder. Bruylant, Lang[4]), Meyer, Ghedini fanden nach der Rhodanatgabe per os eine stärkere Rhodanatausscheidung; Nerking fand dasselbe nach Rhodalzidfütterung.

Auch mit den Stoffen, die CN enthalten, kann man eine Steigerung der Rhodanausscheidung erzielen. Wir wollen hier an die Versuche von Giacosa[5]), von Lang, die mit Blausäure und Nitrilen der Fettreihe gearbeitet haben, erinnern und ebenso an die Versuche von Willanen[6]) und Ghedini mit Glykokoll.

Endlich sei noch darauf hingewiesen, daß ähnlich wie bei den Gallebestandteilen auch bei den Rhodanverbindungen von einem intermediären Kreislauf die Rede ist (Sekretion durch die Drüsen in den Verdauungskanal, erneute Resorption und abermalige Ausscheidung durch die Drüsen).

In der Literatur ist häufig von der Giftigkeit des Rhodans die Rede. Schon Edinger und Clemens weisen diese Behauptung als irrtümlich zurück. Ein sicher ungiftiges Rhodanpräparat ist die von Nerking dargestellte Rhodaneiweißverbindung, „Rhodalzid“ genannt, die uns Herr Dr. Nerking für unsere Versuche freundlichst zur Verfügung stellte. Wir bedienten uns der Tabletten, von denen jede 0,048 g gebundene Rhodanwasserstoffsäure enthält.

Wir haben in zahlreichen Versuchen uns davon überzeugt, daß auch nach größeren Dosen bei Kaninchen (pro die ca. 0,05 g Rhodanwasserstoffsäure pro Kilo Körpergewicht) keine Nierenreizungen auftreten, eine Beobachtung, die mit den Versuchen Nerkings an Hunden über die Ungiftigkeit des Rhodalzids in

---

1) Nencki, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 28.
2) Schumann-Simonowski, zit. nach Willanen.
3) Kabdebò, Magyar Orwosi Archivum 8.
4) Lang, Arch. f. experim. Pathol. u. Therap. 34.
5) Giacosa, Annali de chinn. e farmacologia 1885.
6) Willanen, diese Zeitschr. 1906.

gutem Einklang steht, Erfahrungen, die überdies mittlerweile auch durch die Anwendung des Rhodalzids beim Menschen durch Nerking und Lohmann[1]) bestätigt wurden.

Das Kaninchen scheint nach unseren Erfahrungen gegen Rhodan noch am empfindlichsten zu sein. Zum Studium der Wirkungen und des Schicksals des verfütterten Rhodans habe ich nun auf den Rat von Herrn Prof. Bickel mich des Rhodalzids bedient und untersucht, wie weit nach der Rhodalzidgabe per os Rhodan in den verschiedenen Drüsensekreten auftritt.

Bei meinen Versuchen habe ich immer in den filtrierten Flüssigkeiten die Rhodanprüfung mit der Salzsäure-Eisenchloridreaktion vorgenommen.

Ich habe die Untersuchungen am Speichel, Magensaft, Pankreassaft, an der Galle und am Duodenalinhalt von Hunden gemacht.

Die Hunde waren vor den Untersuchungen operiert, sie hatten einen Pawlowschen Magenblindsack für die Untersuchung des Magensaftes, eine permanente Pankreasfistel, Gallenblasenfistel, Duodenalfistel und Sublingualis-Submaxillarisglandulafistel für die Gewinnung der entsprechenden Säfte; natürlich war für jede Fisteloperation ein besonderes Tier benutzt worden und regelmäßig erstreckten sich die Untersuchungen über mehrere Tiere, die in der gleichen Art operiert waren. Speziell habe ich bei der Speicheldrüsenfisteloperation ausgeschlossen, daß eine positive im Speichel gefundene Reaktion von Rhodalzidresten herrühren konnte, die in der Mundhöhle nach der Fütterung etwa geblieben waren. Die Speichelsekretion regte ich mit Essigsäure oder Pilocarpin an.

Ich fütterte die Hunde je nach ihrer Größe mit zwei oder drei Rhodalzidtabletten.

Alle halbe Stunden sammelte ich dann das jeweilige Drüsensekret und stellte mit diesen sogleich die Rhodanatreaktion an. Ich bemerke noch, daß ich außer den Versuchen an Fisteltieren zweimal bei einem normalen, nicht operierten Hunde 0,005 g Pilocarpin, in wässeriger Lösung eingespritzt und den reichlich sezernierten Speichel auf Rhodan untersucht habe, ohne Rhodalzidgabe, und dabei konnte ich die Beobachtung Munks über das Fehlen des Rhodans im Mundspeichel bestätigen.

[1]) Lohmann, Arch. f. Zahnheilkunde 1911.

Protokolle.

Erklärung der Zeichen:

— keine Färbung;
+(?) Gelbfärbung;
+ leichte Rotfärbung;
++ }
+++ } deutliche Rotfärbung.
++++ }

I. Untersuchung des Speichels am normalen Hunde mit Pilocarpinreizung.

1. Versuch.

12 Uhr 0,005 g Pilocarpin eingespritzt
$^1/_2$1 „ 50 ccm Speichel
Rhodanatreaktion —

2. Versuch.

1 Uhr 0,005 g Pilocarpin eingespritzt
$^1/_2$2 „ 63 ccm Speichel
Rhodanatreaktion —

II. Untersuchung des Speichels am Fistelhunde mit Essigsäurereizung.

1. Versuch.

9. 11. 1911.	11 Uhr	a. m.	Rhodanatreaktion	—
„	11 „	„	3 Rhodalzidtabletten	
„	12 „	„	Rhodanatreaktion	+
„	$^1/_2$1 „	p. m.	„	++
„	1 „	„	„	++++
„	$^1/_2$2 „	„	„	++++
„	2 „	„	„	++++
„	$^1/_2$3 „	„	„	++++
„	3 „	„	„	++++
„	$^1/_2$4 „	„	„	+++
10. 11. 1911.	1 „	„	„	++

2. Versuch.

14. 11. 1911.	11 Uhr	a. m.	Rhodanatreaktion	—
„	11 „	5 Min. a. m.	2 Rhodalzidtabletten	
„	12 „	a. m.	Rhodanatreaktion	+
„	$^1/_2$1 „	p. m.	„	++
„	1 „	„	„	+++
„	$^1/_2$2 „	„	„	+++
„	2 „	„	„	+++
„	$^1/_2$3 „	„	„	+++
„	5 „	„	„	+++
15. 11. 1911.	3 „	u. M.	„	—

III. Untersuchungen des Magensaftes am Blindsackhunde mit alimentärer Reizung.

1. Versuch.

2. 10. 1911.	$^1/_2 4$	Uhr	p. m.	3 Rhodalzidtabletten	
3. 10. 1911.	12	„	m.	Rhodanatreaktion	—
„	$^1/_4 2$	„	p. m.	3 Rhodalzidtabletten	
„	$^3/_4 2$	„	„	Rhodanatreaktion	—
„	$^1/_4 3$	„	„	„	—
„	$^3/_4 3$	„	„	„	+ (?)
„	$^1/_4 4$	„	„	„	+ (?)
„	$^3/_4 4$	„	„	„	+ (?)
„	$^1/_4 5$	„	„	„	+
4. 10. 1911.	2	„	„	„	—

2. Versuch.

2. 10. 1911.	$^1/_2 4$	Uhr	p. m.	3 Rhodalzidtabletten	
3. 10. 1911.	12	„	m.	Rhodanatreaktion	—
„	1	„	p. m.	3 Rhodalzidtabletten	
„	2	„	„	Rhodanatreaktion	+ (?)
„	$^1/_2 3$	„	„	„	+ (?)
„	3	„	„	„	+ (?)
„	$^1/_4 4$	„	„	„	+ (?)
„	4	„	„	„	+ (?)

3. Versuch.

16. 10. 1911.	$^1/_2 3$	Uhr	p. m.	3 Rhodalzidtabletten	
„	3	„	„	Rhodanatreaktion	—
„	$^1/_2 4$	„	„	„	—
„	4	„	„	„	+ (?)
„	$^1/_2 5$	„	„	„	+
„	5	„	„	„	+
„	$^1/_2 6$	„	„	„	+

4. Versuch.

17. 10. 1911.	11	Uhr	a. m.	3 Rhodalzidtabletten	
„	12	„	„	Rhodanreaktion	—
„	$^1/_2 1$	„	p. m.	„	—
„	1	„	„	„	+ (?)
„	$^1/_2 2$	„	„	„	+ (?)
„	2	„	„	„	+
„	$^1/_2 3$	„	„	„	+
„	3	„	„	„	+
„	4	„	„	„	+

IV. Untersuchung des Pankreassaftes am Fistelhunde mit alimentärer Reizung.

1. Versuch.

Datum	Zeit			Reaktion	
20. 11. 1911.	11	Uhr	a. m.	Rhodanatreaktion	—
„	½12	„	„	3 Rhodalzidtabletten	
„	1	„	p. m.	Rhodanatreaktion	+ (?)
„	½2	„	„	„	+
„	2	„	„	„	+
„	½3	„	„	„	+
„	3	„	„	„	+
„	½4	„	„	„	+
„	4	„	„	„	+ (?)
„	½5	„	„	„	—
„	5	„	„	„	—

2. Versuch.

Datum	Zeit			Reaktion	
25. 11. 1911.	½11	Uhr	a. m.	Rhodanatreaktion	—
„	11	„	„	3 Rhodalzidtabletten	
„	½12	„	„	Rhodanatreaktion	—
„	12	„	„	„	—
„	½1	„	p. m.	„	—
„	1	„	„	„	—
„	½2	„	„	„	—
„	2	„	„	„	—
„	½3	„	„	„	—
„	3	„	„	„	—
„	½4	„	„	„	+ (?)
„	4	„	„	„	++
„	½5	„	„	„	+ (?)
„	5	„	„	„	+
„	½6	„	„	„	+

3. Versuch.

Datum	Zeit			Reaktion	
14. 10. 1911.	10	Uhr	a. m.	Rhodanatreaktion	—
„	½11	„	„	3 Rhodalzidtabletten	
„	11	„	„	Rhodanatreaktion	—
„	½12	„	„	„	—
„	12	„	m.	„	—
„	½1	„	p. m.	„	—
„	1	„	„	„	—
„	½2	„	„	„	—
„	2	„	„	„	—
„	½3	„	„	„	+ (?)
„	3	„	„	„	+ (?)
„	½4	„	„	„	+
„	4	„	„	„	+
„	½5	„	„	„	+
„	5	„	„	„	+ (?)
„	½6	„	„	„	—

Ich verzichte darauf, die Versuche am Gallenblasenfistelhunde in extenso mitzuteilen, weil sie kein zuverlässiges Resultat ergeben haben.

Wenn man diese Untersuchungen zusammenfaßt, kann man folgendes feststellen:

Nach der Gabe von Rhodalzidtabletten per os erscheint eine deutliche Rhodanatreaktion im Speichel, Magensaft, Pankreassaft und Duodenalinhalt, wie sie vorher nicht vorhanden waren. Nur ein Übertritt des Rhodans in die Galle blieb zweifelhaft. Daß nach der Fütterung von Rhodalzid im Duodenalinhalt Rhodan nachweisbar wird, läßt sich an Hunden mit permanenter seitlicher Duodenalfistel ohne weiteres zeigen.

Ich habe also eine Rhodanausscheidung als Folge der Fütterung fast in allen untersuchten Sekreten konstatiert; aber es herrscht eine große Verschiedenheit sowohl in der Menge des ausgeschiedenen Rhodanats, die man aus der Intensität der Rotfärbung bei der Reaktion erkennen kann, als auch in der Zeit, die zwischen der Fütterung bis zum Auftreten der Rhodanreaktion liegt.

Im Speichel gibt es bereits $1^1/_2$ Stunde nach der Fütterung eine starke Rhodanatreaktion. Die Rotfärbung steigert sich bis 2 Stunden nach der Fütterung; erst $4^1/_2$ Stunden später vermindert sich die Rhodanatausscheidung, aber die Reaktion bleibt noch sehr deutlich. Wie ich schon oben gesagt habe, fand ich 25 Stunden später noch Rhodanat im Speichel.

Im Magensafte war die Rhodanatreaktion immer schwach. Niemals habe ich eine positive Reaktion 24 Stunden später gefunden.

Im Pankreassafte war die Rotfärbung auch schwach. Nur einmal habe ich Rhodanat im Pankreassafte bereits $1^1/_2$ Stunden nach der Fütterung gefunden.

In den anderen Untersuchungen erschien die Rhodanatreaktion erst 4 oder $4^1/_2$ Stunden später.

Im Anschluß an diese Beobachtungen sei noch ein Versuch mitgeteilt, der von Herrn Dr. Kondo, Japan, angestellt wurde, und der sich auf die Frage bezog, ob und wie weit durch die Darreichung von Rhodan der N-Stoffwechsel beeinflußt werden kann. Ein mittelgroßer Hund von 10 kg Körpergewicht erhielt neben Wasser ad libitum täglich 500 g gekochtes Pferde-

fleisch. Die während des ganzen Versuches benötigte Fleischmenge war vorher zerkleinert, gut durchgemischt, gekocht und in verlötete Blechbüchsen eingemacht und darin sterilisiert worden. Das Tier wurde im Stoffwechselkäfig gehalten und es wurde jeweils die 24stündige Harnmenge gesammelt. Alsdann wurde im Harn der Gesamtstickstoff, der Harnsäurestickstoff und Purinstickstoff bestimmt.

Der Versuch zerfiel in eine 3tägige Vorperiode und eine 3tägige Hauptperiode. Während dieser letzteren erhielt der Hund am ersten Tage 6 Tabletten, am zweiten Tage 3 Tabletten und am dritten Tage 2 Tabletten Rhodalzid mit der Nahrung.

Vorperiode.

	Gesamt-N	Harnsäure	Purin-N
1. Tag	11,75 g	0,0245 g	0,0280 g
2. „	15,38 g	0,0308 g	0,0365 g
3. „	15,87 g	0,0317 g	0,0382 g
Durchschnitt .	14,33 g	0,0290 g	0,0342 g

Hauptperiode.

	Gesamt-N	Harnsäure	Purin-N
4. Tag	13,74 g	0,0380 g	0,0424 g
5. „	9,71 g	0,0332 g	0,0380 g
6. „	8,19 g	0,0305 g	0,0358 g
Durchschnitt .	10,55 g	0,0339 g	0,0387 g

Durch diese Versuche erfahren die eingangs erwähnten klinischen Beobachtungen von dem günstigen Einfluß der Rhodandarreichung bei harnsaurer Diathese immerhin eine gewisse Beleuchtung, wenn auch nicht verhehlt werden darf, daß zur Entscheidung dieser Frage exakte Stoffwechselversuche an einem Gichtiker dringend erforderlich wären.

Weitere Beiträge zur Kenntnis der Esterspaltung im Blute.

Von

Peter Rona und Josine Ebsen.

(Aus dem biochemischen Laboratorium des Krankenhauses am Urban, Berlin.)

(Eingegangen am 9. Januar 1912.)

Mit 5 Figuren im Text.

Obwohl man nach der Theorie für die meisten enzymatischen Spaltungen (bei Überschuß von Wasser) den Verlauf einer monomolekularen Reaktion erwarten müßte, ist eine solche nur bei einer geringen Anzahl der untersuchten enzymatischen Vorgänge konstatiert worden. In einer Zusammenstellung von Hedin[1]) ist nur in den folgenden Fällen für den Geschwindigkeitskoeffizienten nach der Formel der monomolekularen Reaktion ein konstanter Wert erhalten worden: Zersetzung von H_2O_2 durch Katalase aus Blut, aus Boletus scaber, Zersetzung von Äthylbutyrat durch ein Enzym aus Schweinefett, von Amylbutyrat durch ein Enzym aus Pankreas, von Triolein und Triacetin durch ein Enzym aus Ricinussamen, von Glycylglycin durch Erepsin.

In neuerer Zeit wurde gezeigt, daß auch die Spaltung des Tributyrins durch die Esterase des Blutes (von Kaninchen) in guter Annäherung mit Hilfe der Gleichung der monomolekularen Reaktion dargestellt werden kann[2]). Außer den bereits mit-

---

[1]) In Hammarstens Lehrbuch der physiologischen Chemie. 7. Aufl., S. 63, 1910. Bezüglich der H_2O_2-Zersetzung vgl. jedoch P. Waentig und O. Steche, Zeitschr. f. physiol. Chem. 72, 226, 1911.

[2]) P. Rona, Zur Kenntnis der Esterspaltung im Blute. Diese Zeitschr. 33, 413, 1911.

geteilten Fällen mögen noch einige Beispiele die Verhältnisse illustrieren[1]). Sämtliche in dieser Arbeit mitgeteilten Versuche sind im Wasserbad bei 18° ausgeführt worden.

Nr. 1. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2,5 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 0,5 ccm verdünntes (1:5) Kaninchenblut.

Zeit in Minuten	$a-x$	$k=\frac{1}{t}\log\frac{a}{a-x}$
0	95	—
57	70	0,0023
70	66	0,0023
84	60	0,0025
92	55	0,0026
102	53	0,0025
113	49	0,0025
125	45	0,0026
		k im Mittel = 0,0025

Nr. 2. 60 ccm Tributyrin (gesättigte, wässerige Lösung) + 3 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm verdünntes (1:10) Kaninchenblut.

Zeit in Minuten	$a-x$	$k=\frac{1}{t}\log\frac{a}{a-x}$
0	95	—
21	79	0,0039
34	70	0,0039
46	62	0,0040
58	56	0,0040
70	49	0,0041
83	45	0,0039
		k im Mittel = 0,0039

[1]) Bei allen in dieser Arbeit mitgeteilten Versuchen ist die Reaktion des Systems durch Phosphatgemische (1 Teil primäres, 7 Teile sekundäres Phosphat, $^1/_3$ normal) während des Verlaufs der Spaltung festgelegt und auf ca $0,35 \cdot 10^{-7}$ gehalten worden. Der stark hemmende Einfluß zunehmender H'-Ionen trübt also das Bild des fermentativen Prozesses nicht. Gemessen wurde mittels der „Tropfmethode" die noch vorhandene Menge des Tributyrins. Obgleich das Tributyrin im Wasser fast unlöslich ist, genügen die in Lösung gegangenen Spuren, die Oberflächenspannung des Wassers bedeutend zu erniedrigen. Das als Zwischenprodukt der Spaltung ev. auftretende Monobutyrin kann in den hier vorhandenen Konzentrationen keinerlei Wirkung auf die Oberflächenspannung des Wassers ausüben.

Nr. 3. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kanninchenblut (verd. 1:5).

Zeit in Minuten	$a-x$	$k=\frac{1}{t}\log\frac{a}{a-x}$
0	95	—
19	76,5	0,0049
24	70	0,0056
37	60	0,0054
42	57	0,0053
53	48,5	0,0055
59	45	0,0055
64	41	0,0057
71	36	0,0059
79	33,5	0,0057
88	29	0,0059
		k im Mittel = 0,0055

Nr. 4. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 2 ccm Kaninchenblut (verd. 1:10).

Zeit in Minuten	$a-x$	$k=\frac{1}{t}\log\frac{a}{a-x}$
0	95	—
38	67	0,0040
49	59,5	0,0041
59	54	0,0042
69	49,5	0,0041
89	41,5	0,0040
99	36,5	0,0042
108	34	0,0041
119	30	0,0042
		k im Mittel = 0,0041

Nr. 5. 60 ccm Tributyrin (gesättigte, wässerige Lösung) + 1 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 2 ccm Kaninchenblut (verd. 1:5).

Zeit in Minuten	$a-x$	$k=\frac{1}{t}\log\frac{a}{a-x}$
0	95	—
15	67	0,0101
20	60	0,0100
26	51,5	0,0102
30	47,5	0,0100
34	43,5	0,0100
39	36	0,0108
44	32	0,0107
50	29	0,0103
55	27	0,0099
		k im Mittel = 0,0101

Nr. 6. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 5 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:10).

Zeit in Minuten	$a - x$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$
0	86,5	—
20	76	0,0027
30	72	0,0027
40	67,5	0,0027
50	63	0,0027
60	60	0,0026
70	57	0,0026
		k im Mittel = 0,0027

Nr. 7. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 4 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatlösung + 2 ccm Kaninchenblut (verd. 1:10).

Zeit in Minuten	$a - x$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$
0	86,5	—
20	69	0,0050
30	61	0,0050
40	53	0,0053
50	47,5	0,0052
60	42,5	0,0051
70	37,5	0,0052
		k im Mittel = 0,0052

Nr. 8. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung, 3 ccm Wasser, 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:10).

Zeit in Minuten	$a - x$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$
0	95	—
39	80	0,0019
49	76	0,0020
64	70	0,0021
80	67	0,0019
94	62	6,0020
109	56,5	0,0021
124	51,5	0,0021
139	49,5	0,0021
		k im Mittel = 0,0020

Nr. 9. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 4 ccm Kaninchenblut (verd. 1:10).

Zeit in Minuten	$a - x$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$
0	86,5	—
20	55	0,0098
25	49	0,0099
30	44	0,0098
35	39	0,0099
40	35	0,0098
		k im Mittel = 0,0098

Nr. 10. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 3 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 10 ccm Kaninchenblut (verd. 1:10).

Zeit in Minuten	$a-x$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$
0	87	—
19	70	0,0050
32,5	57	0,0056
40	53	0,0054
49	47,5	0,0054
61	40	0,0055
71	35	0,0056
		k im Mittel = 0,0054

Trotz der befriedigenden Konstanz der Werte für k, berechnet nach der Gleichung einer monomolekularen Reaktion, ergab die weitere Untersuchung, daß der Verlauf der fermentativen Spaltung nur scheinbar der in der Gleichung enthaltenen Gesetzmäßigkeit folgt. Es müßte nämlich dabei der Wert der Gleichgewichtskonstante von der Anfangskonzentration des Substrates, in diesem Falle des Esters, unabhängig sein, was jedoch nicht der Fall ist. Es wurde vielmehr gefunden, daß der Wert der Konstanten in guter Annäherung in umgekehrtem Verhältnis zu der Anfangskonzentration des Tributyrins steht. Dies zeigen folgende Versuche.

Nr. 11. I. 50 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 1 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:10). II. 25 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 25 ccm Wasser + 1 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:10).

I.			II.		
Zeit in Minuten	$a-x$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$	Zeit in Minuten	$a-x$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$
0	100	—	0	50	—
44	61	0,0048	14	37	0,0093
57	57	0,0043	40	22	0,0089
65	51	0,0045	53	16	0,0093
78	45	0,0044	66	12	0,0093
97	34	0,0048			
113	27	0,0048			
k im Mittel = 0,0046			k im Mittel = 0,0092		

Nr. 12. I. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:7). II. 45 ccm gesättigte,

wässerige Tributyrinlösung + 15 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:7). III. 30 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 30 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:7).

I.			II.			III.		
Zeit in Min.	$a-x$	k[1]	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k
0	100	—	0	75	—	0	50	—
26	85	0,0027	38	54	0,0038	23	37,5	0,0054
62	67	0,0028	68	43	0,0036	40,5	32	0,0048
83	59	0,0028	96	34	0,0036	73	22,5	0,0048
117	47	0,0028	161	20	0,0036	95	15	0,0055
139	39	0,0029				130	10	0,0054
168	34	0,0028						
203,5	27	0,0028						
263	20	0,0027						
k im Mittel = 0,0027			k im Mittel = 0,0036			k im Mittel = 0,0052		
			(berechnet = 0,0036)			(berechnet = 0,0054)		

Nr. 13. I. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2 ccm Phosphatgemisch + 2 ccm Kaninchenblut (verd. 1:4). II. 45 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 15 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 2 ccm Kaninchenblut (verd. 1:4).

I.			II.		
Zeit in Minuten	$a-x$	k	Zeit in Minuten	$a-x$	k
0	100	—	0	75	—
18	58,5	0,0129	18	36	0,0177
24	49	0,0129	24	29	0,0175
30	41,5	0,0127	29	22	0,0174
42	28,5	0,0132			
k im Mittel = 0,0129			k im Mittel = 0,0175		
			(berechnet = 0,0172)		

Nr. 14. I. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:7). II. 45 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 15 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:7).

[1]) k in allen Fällen nach der Gleichung der monomolekularen Reaktion berechnet. a bedeutet in allen Versuchen die Anfangsmenge des Tributyrins (gesättigte wässerige Lösung = 100), $a-x$ die noch vorhandene Menge.

I.			II.		
Zeit in Minuten	$a-x$	k	Zeit in Minuten	$a-x$	k
0	100	—	0	75	—
27	73,5	0,0050	29	49	0,0064
36	67	0,0048	38	43,5	0,0063
45	61	0,0048	60	32	0,0062
58	52	0,0049	75	25,5	0,0062
73	45,5	0,0047	90	21	0,0061
87	37,5	0,0049			
108	30,5	0,0048			
126	25,5	0,0047			
k im Mittel = 0,0048			k im Mittel = 0,0062 (berechnet = 0,0064)		

Nr. 15. I. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:5). — II. 45 ccm Tributyrin + 15 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:5). — III. 30 ccm Tributyrin + 30 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (verd. 1:5).

I.			II.			III.		
Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k
0	100	—	0	75	—	0	50	—
50	59	0,0046	80	31	0,0048	43	22,5	0,0081
67	54	0,0040	97	22	0,0055	57	16,5	0,0084
95	43	0,0039	122	18,5	0,0050	94,5	9	0,0079
100	41	0,0039	145	14	0,0050			
119	32	0,0042						
141	26	0,0041						
k im Mittel = 0,0041			k im Mittel = 0,0051 (ber. 0,0055)			k im Mittel = 0,0081 (ber. 0,0082)		

Nr. 16. I. 60 ccm Tributyrin (gesättigte, wässerige Lösung) + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (1 : 5). — II. 45 ccm Tributyrin + 15 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (1:5). — III. 30 ccm Tributyrin + 30 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (1 : 5).

I.			II.			III.		
Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k
0	100	—	0	75	—	0	50	—
39	62,5	0,0052	33,5	45	0,0065	20	31	0,0104
57	50	0,0054	49	37	0,0063	39	19,5	0,0105
76,5	39,5	0,0053	70	30,5	0,0056	74	9,5	0,0097
98	34	0,0048	115	16	0,0058			
k im Mittel = 0,0051			k im Mittel = 0,0060 (ber. 0,0068)			k im Mittel = 0,0102 (ber. 0,0102)		

Nr. 17. 45 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 15 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (1:10). — II. 34 ccm Tributyrinlösung + 26 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (1:10).

I.			II.		
Zeit in Minuten	$a-x$	k	Zeit in Minuten	$a-x$	k
0	78	—	0	58	—
33	52	0,0053	15	45	0,0073
44	46	0,0052	35	34	0,0073
58	38,5	0,0053	47	26,5	0,0072
75	30	6,0055	60	22	0,0070
96	24	0,0053			
k im Mittel = 0,0053			k im Mittel = 0,0072 (ber. 0,0075)		

Nr. 18. I. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (1 : 7). — II. 45 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 15 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (1 : 7). — III. 30 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 30 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (1 : 7).

I.			II.			III.		
Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k
0	100	—	0	75	—	0	50	—
36	65	0,0052	38	42	0,0066	29	27	0,0093
48	57	0,0051	50	37,5	0,0060	40	22,5	0,0087
60	50	0,0050	62	34,5	0,0060	53	16	0,0093
72	44	0,0049	76	26	0,0060			
87	36	0,0050	89	21	0,0062			
103	30,5	0,0049						
119	26	0,0048						
135	21	0,0050						
k im Mittel = 0,0049 (ber. 0,0046)			k im Mittel = 0,0062			k im Mittel = 0,0091 (ber. 0,0093)		

Nr. 19. I. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut (1:7). — II. 45 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 15 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatgemisch + 1 ccm Kaninchenblut.

I.			II.		
Zeit in Minuten	$a-x$	k	Zeit in Minuten	$a-x$	k
0	100	—	0	75	—
24	75	0,0052	27	52	0,0059
41	62	0,0050	37,5	45	0,0059
56	54	0,0048	49	37,5	0,0061
86	37,5	0,0050	63	30	0,0063
97	34	0,0048	88	21,5	0,0062
109	30	0,0048	99	18	0,0063
126	24	0,0049			
k im Mittel = 0,0048			k im Mittel = 0,0061 (ber. 0,0061)		

Ähnlichen Beobachtungen begegnen wir in der Literatur wiederholt. So bei der Rohrzuckerinversion[1]), bei der Spaltung des Amygdalins durch Emulsin[2]), bei der Spaltung von Estern[3]). Duclaux hat auch für den Fall der Rohrzuckerinversion den Versuch einer Erklärung gegeben, den wir auch für den hier vorliegenden Fall benutzen können. Nach Duclaux' Annahme wäre die Geschwindigkeit der Hydrolyse in jedem Augenblick konstant und unabhängig von der Konzentration des Substrates:

$$\frac{dx}{dt} = k.$$

Dies ist jedoch nur für den Anfang des Umsatzes gültig[4]), da im weiteren Verlauf der Reaktion der hemmende Einfluß der Spaltprodukte sich geltend macht. Diese Hemmung ist nach Duclaux nicht einfach der Menge der Spaltprodukte, sondern dem Verhältnis dieser zur Anfangsmenge des Substrats proportional:

$$\frac{dx}{dt} = k\left(1 - n\frac{x}{a}\right).$$

---

[1]) Adrian J. Brown, Enzyme Action. Journ. Amer. Chem. Soc. 81, 373, 1902. — Duclaux, Microbiologie 2, 142, 1899.

[2]) S. J. Manson Auld, The Hydrolysis of Amygdalin by Emulsin. Journ. Amer. Chem. Soc. 93, 1251 u. 1276, 1908.

[3]) Vgl. die Literatur bei G. Peirce, The Deviation of Ferment Action from the monom. law with especial reference to the esterases. Journ. Amer. Chem. Soc. 32, 1517, 1910.

[4]) Vgl. hierzu auch Armstrong, Studies on Enzyme Action. Proc. Roy. Soc. 73, 506, 1904.

Da in unserem Falle, soweit wir es bis jetzt beurteilen können, die Spaltung bis zu Ende geht, können wir, wie im Falle der Rohrzuckerinversion, $n = 1$ setzen:

$$\frac{dx}{dt} = k\left(\frac{a - x}{a}\right),$$

was integriert ergibt

$$k = \frac{a}{t} \ln \frac{a}{a - x}.$$

Nach der Gleichung ergibt sich, daß die Werte der nach der monomolekularen Reaktion berechneten Konstanten sich nicht wie Konstanten, sondern umgekehrt proportional der Anfangsmenge verhalten. Die Gleichung würde auch erklären, warum der Verlauf scheinbar einer monomolekularen Reaktion entspricht. Die Voraussetzung der Ableitung von Duclaux ist, wie oben dargelegt, daß zunächst in einer gegebenen Zeit unabhängig von der Esterkonzentration die gleichen Mengen des Esters gespalten werden. Dies ist in befriedigender Annäherung für etwa $^1/_5$ bis $^1/_4$ des Umsatzes in den meisten Versuchen auch der Fall.

Im Fall 12.

Umgesetzte Menge[1]) in	10	20	30	40	50	60	Minuten
$a = 100$	6	12	17	22	27	32	
$a = 75$	6	11	16	21	25	29	
$a = 50$	6	11	15	18	23	25	

Im Fall 13.

Umgesetzte Menge in	10	20	30	Minuten
$a = 100$	27	45	60	
$a = 75$	28	43	53	

Im Fall 14.

Umgesetzte Menge in	10	20	30	40	50	60	70	Minuten
$a = 100$	12	20	28	35	43	48	54	
$a = 75$	10	18	27	33	40	45	49	

Im Fall 15.

Umgesetzte Menge in	10	20	30	40	50	60	Minuten
$a = 100$	8	17	25	32	38	43	
$a = 75$	9	17	23	30	35	40	
$a = 50$	8	15	23	27	32	35	

Im Fall 16.

Umgesetzte Menge in	10	20	30	40	50	Minuten
$a = 100$	12	20	29	37	44	
$a = 75$	11	20	29	35	41	
$a = 50$	10	18	25	30	35	

[1]) In Prozenten des Estergehaltes einer gesättigten Lösung von Tributyrin.

Im Fall 17.

Umgesetzte Menge in	10	20	30	40	50 Minuten
$a = 78$	10	18	25	31	37
$a = 58$	9	16	23	28	33

Im Fall 18.

Umgesetzte Menge in	10	20	30	40	50 Minuten
$a = 100$	12	21	28	37	43
$a = 75$	11	20	28	33	48

Im Fall 19.

Umgesetzte Menge in	10	20	30	40	50	60 Minuten
$a = 100$	10	23	30	36	43	49
$a = 75$	10	20	27	32,5	39	43
$a = 50$	10	17,5	26	27,5	34	35

An der Hand der Überlegung von Duclaux gewinnen wir demnach einen gewissen Einblick in den Verlauf des vorliegenden fermentativen Prozesses. Doch liegen die Verhältnisse der Fermentbindung an das Substrat einerseits und an die Spaltprodukte andererseits sicher komplizierter[1]). Es darf auch nicht vergessen werden, daß eine rationelle Erklärung für die Annahme, daß der hemmende Einfluß dem Verhältnis der Menge der Spaltprodukte zur Anfangsmenge des Substrates proportional ist, nicht vorliegt[2]). Jedenfalls zeigen die Versuche, daß die Spaltung des Tributyrins durch die Esterase des Kaninchenblutes nur scheinbar nach der monomolekularen Reaktion verläuft[3]), und daß auch bei den anderen fermentativen Prozessen, bei denen die erwähnte Gesetzmäßigkeit gefunden wurde, der Verlauf bei verschiedenen Anfangsmengen des Substrates geprüft werden muß, was nicht in jedem Falle geschah.

In der früheren Mitteilung über diesen Gegenstand wurde angegeben, daß die Geschwindigkeit der Spaltung in guter Annäherung proportional der Fermentmenge verläuft. Dies konnte an Fermentmengen, die sich wie 1 : 2 verhielten, gezeigt werden. Die Untersuchungen wurden nun auf einen weiteren Bereich der Fermentkonzentrationen ausgedehnt und der Ver-

---

[1]) Vgl. hierzu die Abhandlungen von V. Henry, Bodenstein u. a., wie auch die Arbeit von Peirce, l. c.

[2]) Vgl. hierzu L. Michaelis, Die Kinetik der fermentativen Zuckerinversion. Biochem. Centralbl. 7, 629, 1908.

[3]) Zu demselben Resultate kam auch Peirce (l. c.) für den Fall der Spaltung von Äthylbutyrat durch Lipase aus Schweineleber.

lauf der 4 bis 6fachen Fermentmenge vergleichend beobachtet. In allen Fällen konnte in befriedigender Annäherung die einfache Proportionalität festgestellt werden.

Nr. 20. I. 60 ccm gesättigte, wässerige Tributyrinlösung + 2,5 ccm Wasser + 2 ccm Phosphat + 0,5 ccm Kaninchenblut (1:5). — II. 60 ccm Tributyrinlösung + 2 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (1:5). — III. 60 ccm Tributyrinlösung + 1 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 2 ccm Kaninchenblut (1:5).

Die Fermentmengen verhalten sich wie 1 : 2 : 4.

I.			II.			III.		
Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k
0	95	—	0	95	—	0	95	—
57	70	0,0023	24	70	0,0055	10	76,5	0,0094
70	66	0,0023	37	60	0,0054	15	67	0,0101
84	60	0,0025	42	57	0,0053	20	60	0,0100
92	55	0,0026	53	48,5	0,0055	30	47,5	0,0100
102,5	53	0,0025	59	45	0,0055	34	43,5	0,0100
113	49,5	0,0025	64	41	0,0057	50	29,0	0,0103
125	45	0,0026	79	33,5	0,0057	55	27	0,0099
k im Mittel = 0,0025			k im Mittel = 0,0055			k im Mittel = 0,0101		

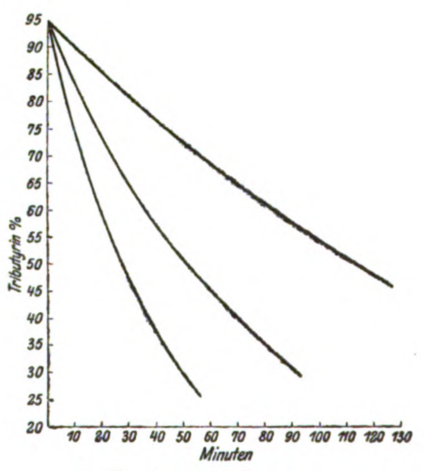


Fig. 1. (Zu Nr. 20.)

Nr. 21. I. 60 ccm gesättigte Tributyrinlösung + 2,5 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 0,5 ccm Kaninchenblut (1:10). — II. 60 ccm gesättigte Tributyrinlösung + 2 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (1:10). — III. 60 ccm gesättigte Tributyrinlösung + 1 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 2 ccm Kaninchen-

blut (1:10). — IV. 60 ccm gesättigte Tributyrinlösung + 2 ccm Phosphatgemisch + 3 ccm Kaninchenblut (1:10).
Die Fermentmengen verhalten sich wie 1:2:4:6.

I.			II.			III.			IV.		
Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k
0	86,5	—	0	86,5	—	0	86,5	—	0	86,5	—
61	59,5	0,0027	54	45	0,0053	21	52	0,0105	14	52	0,0158
68	57	0,0027	57	44,5	0,0051	32	41,5	0,0100	24	36	0,0159
80	52	0,0028	62	41,5	0,0051	43	32	0,0102	38	21,5	0,0159
86	51	0,0027	69	37,5	0,0053	45	30,5	0,0101			
92	49,5	0,0026	75	34	0,0054	48	28,5	0,0100			
106,5	45	0,0027	81	33	0,0052						
			88	30	0,0052						
			93	28,5	0,0052						
k im Mittel = 0,0027			k im Mittel = 0,0052			k im Mittel = 0,0102			k im Mittel = 0,0159		

Nr. 22. I. 60 ccm gesättigte Tributyrinlösung + 3 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (1:10). — II. 60 ccm Tributyrinlösung + 2 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 2 ccm Kaninchenblut (1:10). — III. 60 ccm Tributyrinlösung + 1 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 3 ccm Kaninchenblut (1:10).

Die Fermentmengen verhalten sich wie 1:2:3.

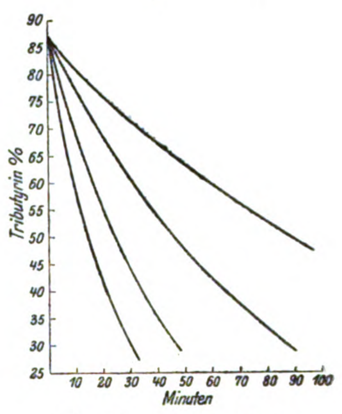


Fig. 2. (Zu Nr. 21.)

I.			II.			III.		
Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k
0	95	—	0	95	—	0	95	—
39	80	0,0019	38	67	0,0040	30	63	0,0059
49	76	0,0020	49	59,5	0,0041	40	54	0,0061
64	70	0,0021	59	54	0,0042	51	45,5	0,0063
80	67	0,0019	69	49,5	0,0041	60	40	0,0063
94	62	0,0020	89	41,5	0,0040	70	34	0,0064
109	56,5	0,0021	99	36,5	0,0042	79	30,5	0,0062
124	51,5	0,0021	108	34	0,0041			
139	49,5	0,0020	119	30	0,0042			
k im Mittel = 0,0020			k im Mittel = 0,0041			k im Mittel = 0,0062		

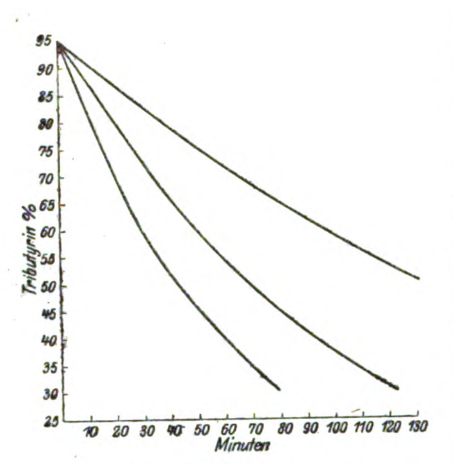


Fig. 3. (Zu Nr. 22.)

Nr. 23. I. 60 ccm gesättigte Tributyrinlösung + 3 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (1:10). — II. 60 ccm Tributyrinlösung + 2 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 2 ccm Kaninchenblut (1:10). — III. 60 ccm Tributyrinlösung + 1 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 3 ccm Kaninchenblut (1:10). — IV. 60 ccm Tributyrin + 2 ccm Phosphatmischung + 4 ccm Kaninchenblut (1:10).

Die Fermentmengen verhalten sich wie 1:2:3:4.

I.			II.			III.			IV.		
Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	h	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k
0	95	—	0	95	—	0	95	—	0	95	—
21	79	0,0039	35	49	0,0082	17	59,5	0,0120	18	51,5	0,0147
34	70	0,0039	41	45	0,0079	27	45	0,0120	30	34,0	0,0149
46	62	0,0040	47	41,5	0,0077	38	34	0,0117	35	26,5	0,0158
58	56	0,0040	53	36	0,0080	44	28,5	0,0119	40	22	0,0159
70	49	0,0041	59	32	0,0080	49	25,5	0,0117			
83	45	0,0039									
k im Mittel = 0,0039			k im Mittel = 0,0079			k im Mittel = 0,0118			k im Mittel = 0,0153		

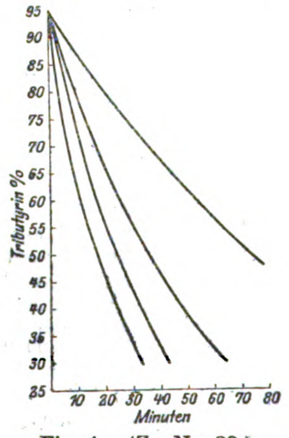


Fig. 4. (Zu Nr. 23.)

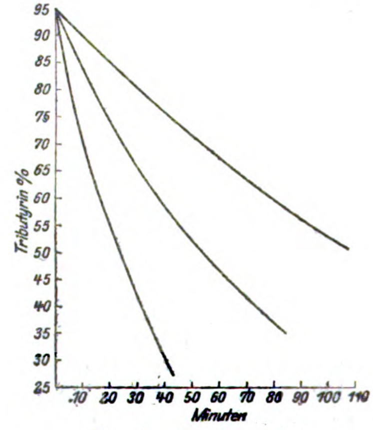


Fig. 5. (Zu Nr. 24.)

Nr. 24. I. 60 ccm gesättigte Tributyrinlösung + 2,5 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 0,5 ccm Kaninchenblut (1:5). — II. 60 ccm Tributyrinlösung + 2 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 1 ccm Kaninchenblut (1:5). — III. 60 ccm Tributyrinlösung + 1 ccm Wasser + 2 ccm Phosphatmischung + 2 ccm Kaninchenblut (1:5).

Die Fermentmengen verhalten sich wie 1:2:4.

I.			II.			III.		
Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k	Zeit in Min.	$a-x$	k
0	95	—	0	95	—	0	95	—
29	79	0,0028	16	79	0,0050	16	62	0,0116
66	67	0,0023	26	70	0,0051	21	54	0,0117
108	51,5	0,0025	35	62	0,0053	27	47,5	0,0112
131	44	0,0025	52,5	51,5	0,0051	36	37,5	0,0112
			62	46	0,0051	42	30	0,0117
			77,5	37,5	0,0051			
k im Mittel = 0,0025			k im Mittel = 0,0051			k im Mittel = 0,0114		

Daß die Zeiten gleichen Umsatzes sich umgekehrt wie die Fermentmengen verhalten, ergibt sich natürlich auch unabhängig von den nach der monomolekularen Gleichung berechneten Konstanten, wie es aus dem Verlauf der entsprechenden Kurven ersichtlich ist.

Bemerkenswert ist schließlich, daß der Gang der Spaltung des Monobutyrins durch die Esterase des Kaninchenblutes mit der des Tributyrins nicht übereinstimmt. Wie bereits Pighini[1]) nachgewiesen hat und wie wir es durch eine Reihe von Versuchen bestätigen können, folgt die Spaltung des Monobutyrins der Schützschen Regel. Die Unstimmigkeit, die hierin liegt, muß durch weitere Untersuchungen aufgeklärt werden.

[1]) G. Pighini, Über die Esterase und Nuclease des Serums. Diese Zeitschr. 33, 190, 1911. Vgl. auch J. W. Jalander, Zur Kenntnis der Ricinuslipase. Diese Zeitschr. 36, 435, 1911.

Über die Ausscheidung der Aminosäuren durch den Harn bei Anstrengungen im Hochgebirge.

Von

Ernesto Signorelli.

(Aus dem Institut Angelo Mosso am Col d'Olen und aus dem Institut für allgemeine Pathologie der K. Universität Neapel unter Leitung von Prof. Gino Galeotti.)

(Eingegangen am 9. Januar 1912.)

Von den Untersuchungen über den organischen Stoffwechsel während des Aufenthaltes im Hochgebirge oder bei der Ermüdung, sind die über die Bilanz des Stickstoffes angestellten besonders interessant. Hierbei muß vor allem festgestellt werden, ob und wie der Stoffwechsel dieses Elementes in seiner Gesamtmenge sich ändert; ferner muß untersucht werden, wie sich der Stickstoff verteilt, der in den verschiedenen Substanzen, die die Zwischen- oder Endprodukte des Verbrauchs der Proteine repräsentieren, ausgeschieden wird.

Umfangreiche Untersuchungen hierüber haben Zuntz[1]), Durig[2]) und Scaffidi[3]) ausgeführt.

In unserem pathologischen Institut hat sich der letztgenannte Autor speziell mit dem Stoffwechsel der Purinkörper beschäftigt, und ich habe mir nun vorgenommen, die Ausscheidung der Aminosäuren zu untersuchen; dabei werde ich

---

[1]) Zuntz und Schumburg, Physiologie des Marsches. Berlin 1901. Vgl. S. 186ff.

[2]) Durig, Physiologische Wirkungen des Höhenklimas. Wiener klin. Wochenschr. 24, Nr. 18.

[3]) Scaffidi, Sulle modificazioni del ricambio purinico nella fatica in alta montagna. Internationale Beiträge z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstörungen 2, Heft 2.

jedoch auch einige auf den Gesamtstoffwechsel des Stickstoffes bezügliche Daten berücksichtigen, da es ja unmöglich ist, diese beiden Fragen getrennt zu behandeln.

Am Ende der vorliegenden Arbeit finden sich einige kurze Vergleiche zwischen meinen Resultaten und denen anderer Autoren; hier will ich gleich einen Überblick über meine Untersuchungen geben, die zum Teil im physiologischen Institut „Angelo Mosso" am Col d'Olen, zum Teil im Institut für allgemeine Pathologie der Universität Neapel gemacht wurden. Am Col d'Olen blieb ich zwei Monate (Juli und August 1911) und begann schon in der ersten Woche mich an den Ort, lange Märsche im Gebirge und an die konstante Diät, die ich bei allen meinen Experimenten durchführen mußte, zu gewöhnen. Auch sammelte ich, seit den ersten Tagen, den Harn, den ich innerhalb 24 Stunden von 7 Uhr morgens bis zu derselben Stunde des folgenden Tages gelassen hatte.

In diesem Harn bestimmte ich den Gesamtstickstoff nach der Kjeldahlschen Methode, den Stickstoff der Aminosäuren nach der Formolmethode von Sörensen-Henriques[1]) und den Ammoniakstickstoff nach der von Schittenhelm modifizierten Krüger-Reichschen Methode[2]).

Während der ganzen Dauer dieser Versuche waren meine Gesundheitsverhältnisse ausgezeichnet; nicht nur litt ich an keinen Störungen des Verdauungsapparates, sondern auch nicht einmal an der Bergkrankheit. Diesen ausgezeichneten Funktionsbedingungen des ganzen Organismus verdanke ich, wie ich glaube, die genaue Übereinstimmung meiner verschiedenen Bestimmungen und die Möglichkeit, ziemlich genaue und zuverlässige Schlüsse zu ziehen. Mein Körpergewicht erhielt sich fast konstant auf ungefähr 60 kg; wenn sich auch nach langen Märschen eine Abnahme von 2 bis 2,5 kg zeigte, so kehrte ich doch an den Tagen völliger Ruhe sehr bald zum früheren Gewicht zurück. Die Diät bestand aus den in der folgenden Tabelle verzeichneten Nahrungsmitteln, deren Stickstoffgehalt

---

[1]) Die Formolmethoden zur Bestimmung der Aminosäuren im Harn nach Henriques und Sörensen. Handbuch der Biochemischen Arbeitsmethoden 3, 816.

[2]) Quantitative Bestimmung des Ammoniaks im Harn nach Krüger-Reich, modifiziert von Schittenhelm. Handbuch der Biochemischen Arbeitsmethoden 3, 767.

ich ebenfalls angegeben habe. Die Konstanz in der Beschaffenheit dieser Nährstoffe, die ich sowohl am Col d'Olen als in der Margheritahütte konsumierte, gestattete mir, von der quantitativen Bestimmung ihres N-Gehaltes für jeden Versuch abzusehen. Nur in Neapel änderten sich die Verhältnisse einigermaßen insofern, als ich nicht mehr alles Brot essen konnte, das ich im Gebirge gegessen hatte, so daß der an den Versuchstagen in dieser Stadt eingeführte Stickstoff etwas geringer war; er betrug genau 19,06 g.

Tabelle der an den Versuchstagen eingeführten Nahrungsmittel.

Nahrungsmittel		N der Nahrungsmittel
Brot	250 g	4,4 g
Maccaroni	175 g	4,1 g
Fleisch	200 g	8,2 g
Käse	50 g	2,0 g
Milch	250 ccm	1,22 g
Teeinfusion	300 ccm	0,69 g
Wein	500 ccm	0,07 g
Insgesamt		20,68 g

Die zu meinen Untersuchungen verwendete Zeit kann ich in vier Abschnitte einteilen:

A. Versuche zur Zeit der Ruhe am Col d'Olen (3000 m),

B. Versuche zur Zeit der Anstrengung im Hochgebirge,

C. Versuche zur Zeit der Ruhe in der Margheritahütte (4560 m),

D. Versuche zur Zeit der Ruhe in Meereshöhe in Neapel.

Hinsichtlich der Lebensweise, die ich in diesen verschiedenen Zeitabschnitten einhielt, bemerke ich, daß ich unter „Ruhe" nicht absolute Ruhe verstehe, sondern die gewohnheitsmäßige leichte Bewegung, die man sich im Laboratorium bei Erledigung der täglichen Arbeit macht. Ich hatte jedoch während dieser Zeitabschnitte keine Gelegenheit, müde zu werden oder zu schwitzen, und zwar weder am Col d'Olen, noch in der Margheritahütte, noch in Neapel.

Die Anstrengung bestand in 7 bis 10 Stunden langen Ausflügen, die bisweilen infolge der Steilheit und langen Dauer des Anstiegs ziemlich ermüdend waren.

A. Ruheversuche am Col d'Olen.

Datum	Harn von 24 Stunden ccm	Ein-geführter N g	Durch den Harn aus-geschiedener Ges.-Stickst. g	Ammoniak-stickstoff g	Stickstoff der Amino-säuren g	Stickstoff der Aminosäuren in % des Ges.-Stickstoffes
30. VII.	860	20,68	15,6	0,60	0,29	1,9
31. VII.	995	20,68	16,2	0,63	0,38	2,4
1. VIII.	1100	20,68	16,8	0,51	0,33	2,0
2. VIII.	1310	20,68	16,2	0,62	0,30	1,2
Tägliches Mittel . .		20,68	16,2	0,59	0,325	2,05

Hinsichtlich der im vorigen angeführten Zahlen will ich nur bemerken, daß sie hinlänglich übereinstimmen, und deshalb gestatten, die aus ihnen berechneten Mittel als Normalwerte für die schon besprochenen Lebens- und Ernährungsbedingungen zu betrachten.

Die von mir gefundene Zahl 2,05% = Stickstoff der Aminosäuren entspricht ungefähr dem von anderen Forschern gefundenen normalen Mittel, bei dem mit gemischter Kost ernährten erwachsenen Menschen. Henriquez[1]) fand als Mittel 2,4% des Gesamtstickstoffes; in jüngster Zeit fand T. Joshida[2]), der ebenfalls die Formolmethode verwendete, etwas niedrigere Werte bei gesunden Personen sowohl als bei Kranken, nämlich 0,5 bis 2% des Gesamtstickstoffes.

B. Ermüdungsversuche im Hochgebirge.

1. Versuch. (Col d'Olen — Alagna — Col d'Olen.)

Bei diesem 1. Versuch wurde ein Marsch, um mich zu ermüden, zurückgelegt, indem ich vom Col d'Olen nach Alagna (1200 m) hinabstieg. Nachdem ich um 5 Uhr morgens fortgegangen war, kam ich um 6 Uhr 45 Min. in Alagna an, blieb dort ungefähr 1 Stunde und trat dann den Rückmarsch an. Während des Anstiegs herrschte eine intensive Hitze und die Menge des ausgeschiedenen Schweißes war sehr groß, so daß ich einen unauslöschlichen Durst empfand. Um 1 Uhr mittags war ich wieder auf dem Col d'Olen, wo ich das Gefühl der Ermüdung hatte und nachher den ganzen Tag und die Nacht hindurch Krämpfe in den Extensoren der Zehen und in den Flexoren der Beine verspürte. Die Gesamtdauer der Anstrengung betrug 7 Stunden. Der Harn war spärlich, sowohl an den Marschtagen als am folgenden Ruhetage. Dies

[1]) Henriquez, Zeitschr. f. physiol. Chem. 60, 56, 1909.

[2]) T. Joshida, Über die Formoltitration der Aminosäuren im Harn. Diese Zeitschr. 33, Heft 3/4, S. 239.

erklärt sich, trotz der großen Mengen getrunkenen Wassers, durch den sehr reichlichen Schweiß. Auch das Körpergewicht nahm nach dem Marsche von 60,5 kg vorher bis auf 59 kg ab. Die Resultate der Harnanalysen finden sich in den folgenden Tabellen verzeichnet:

Datum	Harn von 24 Stunden ccm	Mit den Nahrungsmitteln eingeführt. N g	Durch den Harn ausgeschiedener N g	Ammoniakstickstoff g	N der Aminosäuren g	Aminosäuren pro % des Gesamt-N	Bemerkungen
2. VIII.	1310	20,68	16,2	0,62	0,30	1,9	Ruhetag v. d. Anstreng.
3. „	709	20,68	16,6	0,58	0,21	1,38	Tag der Anstrengung
4. „	710	20,68	16,0	0,47	0,28	1,70	Ruhetag n. d. Anstreng.

2. Versuch. (Col d'Olen — Margheritahütte — Col d'Olen.)

Nach dem vorausgegangenen Marsche ruhte ich einen Tag lang aus und unternahm einen zweiten Ausflug ins Hochgebirge. Nachdem ich um 3 Uhr 30 Min. nachts aufgebrochen war, erstieg ich die Vincent-Pyramide (4200 m), dann die Parrot (4400 m) und gelangte hierauf zur Margheritahütte (4560 m), wo ich um 10 Uhr 30 Min. vormittags ankam. Nach 1stündigem Aufenthalt, wobei ich meine gewöhnliche Mahlzeit einnahm, stieg ich wieder zum Col d'Olen hinab, wo ich um 3 Uhr nachmittags ankam. Infolge der niedrigeren Temperatur dieses Tages war der Schweiß lange nicht so reichlich wie beim 1. Ausflug, und es zeigten sich bei mir keine Ermüdungserscheinungen.

Die Anstrengung bestand also in einem 10stündigen anhaltenden Marsche, bei dem ich von einer Höhe von 3000 m bis zu einer solchen von 4560 m anstieg.

An den beiden Ruhetagen, die auf die Anstrengung folgten, wurde der Harn gesammelt und analysiert.

Datum	Harn von 24 Stunden ccm	Mit den Nahrungsmitteln eingeführt. N g	Durch den Harn ausgeschiedener N g	Ammoniakstickstoff g	N der Aminosäuren g	Aminosäuren pro % des Gesamt-N	Bemerkungen
4. VIII.	710	20,68	16	0,47	0,28	1,7	Ruhetag v. d. Anstreng.
5. „	1000	20,68	19,2	0,61	0,19	1,0	Tag der Anstrengung
6. „	900	20,68	17	0,79	0,26	1,5	Ruhetage nach der Anstrengung
7. „	950	20,68	16	0,66	0,42	2,6	

3. Versuch. (Col d'Olen — Strahlingsspitze — Gabietsee — Col d'Olen).

Nachdem ich um 8 Uhr 30 Min. morgens vom Col d'Olen fortgegangen war, gelangte ich um 11 Uhr 25 Min. auf die Strahlingsspitze

(3600 m); dort blieb ich bis 12 Uhr 30 Min., nahm meine gewöhnliche Mahlzeit ein und brach wieder auf, indem ich gegen den Gabietsee (2000 m) abstieg und um 6 Uhr abends wieder auf den Col d'Olen hinaufstieg.

Die Dauer der Anstrengung betrug 7 Stunden, während der ich bis zu 3600 m anstieg und dann wieder bis zu 2000 m abstieg. Ich schwitzte sehr, empfand aber keine schweren Ermüdungserscheinungen. Die Resultate der Harnanalysen von dem Tage der Anstrengung und den beiden folgenden Tagen finden sich in der folgenden Tabelle.

Datum	Harn von 24 Stunden ccm	Mit den Nahrungsmitteln eingeführt. N g	Durch den Harn ausgeschiedener N g	Ammoniakstickstoff g	N der Aminosäuren g	Aminosäuren pro % des Gesamt-N	Bemerkungen
7. VIII.	950	20,68	16	0,66	0,42	2,6	Ruhetage v. d. Anstreng.
8. „	840	20,68	16,5	0,56	0,21	1,2	Tag der Anstrengung
9. „[1]	613	20,68	14	0,56	0,22	1,5	Ruhetag nach der Anstrengung
10. „	950	20,68	14,2	0,55	0,26	1,8	(Ruhetag nach der Anstrengung)

4. Versuch. (Col d'Olen — Margheritahütte — Col d'Olen.)

Bei diesem Versuche wurde die Muskelermüdung durch einen Marsch von $8^1/_2$ Stunden herbeigeführt, indem ich von einer Höhe von 3000 m bis zu 4560 m (Margheritahütte) anstieg. Während des Marsches befand ich mich unter denselben Bedingungen der Anstrengung, der Ungleichheit des Niveaus und des Anstiegs wie beim 2. Versuch. Der Harn wurde auch an den beiden folgenden Ruhetagen gesammelt.

Die Resultate der Harnanalysen sind die folgenden:

Datum	Harn von 24 Stunden ccm	Mit den Nahrungsmitteln eingeführt. N g	Durch den Harn ausgeschiedener N g	Ammoniakstickstoff g	N der Aminosäuren g	Aminosäuren pro % des Gesamt-N	Bemerkungen
14. VIII.	1300	20,68	15,6	0,58	0,31	1,9	Ruhetag v. d. Anstreng.
15. „	1185	20,68	19	0,66	0,20	1,1	Tag der Anstrengung
16. „	1000	20,68	17	0,70	0,27	1,5	Ruhetage nach der Anstrengung
17. „	810	20,68	15,8	0,52	0,35	2,2	(Ruhetage nach der Anstrengung)

5. Versuch. (Betanhütte [2900 m] — Lysjoch [4200 m]).

Während bei den bis jetzt beschriebenen Versuchen dem Tage der Anstrengung Ruhetage vorausgingen, folgte nun der Versuchstag auf zwei ziemlich anstrengende Marschtage in der Weise, wie ich es jetzt angeben will:

3. September. Aufstieg vom Col d'Olen nach Zermatt über das Lysjoch — 13 Stunden Marsch.

---

[1]) Der Harn wurde nicht ganz gesammelt, da der Morgenharn fehlte.

4. September. Ausflug von Zermatt zum Gornergrat (3200 m) und zur Betanhütte — 9 Stunden Marsch.

5. September (Versuchstag). Ausflug von der Betanhütte zum Col d'Olen — 7 Stunden Marsch.

An allen 3 Tagen war die Lebensweise stets dieselbe. Der Harn vom 5. September und der der beiden folgenden Ruhetage wurde analysiert, wie sich aus der folgenden Tabelle ergibt.

Datum	Harn von 24 Stunden ccm	Mit den Nahrungsmitteln eingeführt. N g	Durch den Harn ausgeschiedener N g	Ammoniakstickstoff g	N der Aminosäuren g	Aminosäuren pro % des Gesamt-N	Bemerkungen
5. IX.	935	20,68	17,1	0,68	0,28	1,6	Tag der Anstrengung
6. „	1050	20,68	16,6	0,75	0,33	2,0	Ruhetage nach der Anstrengung
7. „	1180	20,68	15,4	0,78	0,38	2,5	

6. Versuch. (Col d'Olen — Parrotspitze — Zumsteinspitze — Margheritahütte — Col d'Olen.)

Nachdem im um 4 Uhr 20 Min. morgens abmarschiert war, stieg ich nacheinander auf die Parrotspitze (4400 m), dann auf die Zumsteinspitze (4560 m) und hierauf zur Margherithahütte (4560 m), wo ich um 10 Uhr vormittags ankam. In der Hütte blieb ich 2 Stunden und nahm meine Mahlzeit ein; dann stieg ich wieder ab und war um 3 Uhr nachmittags am Col d'Olen. Wie bei den vorigen Besteigungen empfand ich gar kein Übelsein. Der Appetit war ausgezeichnet. Infolge der nunmehr erreichten Regelung der Atmung machte ich diesen Aufstieg in ziemlich rascher Gangart; ich brauchte 8 Stunden 40 Min. dazu.

Ich schwitzte sehr wenig. In der folgenden Tabelle sind die Daten zusammengestellt, die sich auf den Harn des Tages der Anstrengung und der beiden darauf folgenden Tage beziehen.

Datum	Harn von 24 Stunden ccm	Mit den Nahrungsmitteln eingeführt. N g	Durch den Harn ausgeschiedener N g	Ammoniakstickstoff g	N der Aminosäuren g	Aminosäuren pro % des Gesamt-N	Bemerkungen
7. IX.	1180	20,68	15,4	0,78	0,38	2,5	Ruhetag v. d. Anstreng.
8. „	1005	20,68	17,3	0,73	0,21	1,2	Tag der Anstrengung
9. „	815	20,68	16,0	0,72	0,23	1,5	Ruhetage nach der Anstrengung
10. „	1215	20,68	16,1	0,73	0,35	2,2	

C. Ruheversuche in der Margheritahütte.

Ich blieb 2 Tage (den Tag der Ankunft nicht eingerechnet) in der Margheritahütte und überließ mich vollständig der Ruhe.

Die Umgebungstemperatur verhielt sich um + 4° herum, weshalb ich nicht viel unter der Kälte litt, kein Symptom der Bergkrankheit wahrnahm und meine gewohnten Speisen mit derselben Regelmäßigkeit wie an den anderen Tagen und mit gutem Appetit aß; auch die Funktionen des Magendarmrohrs gingen ausgezeichnet vonstatten, wie an den am Col d'Olen verbrachten Tagen.

In den folgenden Tabellen sind die Daten der Analysen des Harns verzeichnet, der in den Tagen meines Verweilens in der Margheritahütte und am Tage meines Abstiegs zum Col d'Olen gesammelt wurde.

Datum	Harn von 24 Stunden ccm	Mit den Nahrungsmitteln eingeführt. N g	Durch den Harn ausgeschiedener N g	Ammoniakstickstoff g	N der Aminosäuren g	Aminosäuren pro % des Gesamt-N	Bemerkungen
30. VIII.	975	20,68	17,0	0,41	0,28	1,6	Verweilen in der Margheritahütte
1. IX.	1225	20,68	14,8	0,53	0,22	1,5	
2. „	1260	20,68	14,3	0,55	0,26	1,8	Tag d. Abstiegs z. Col d'Olen

D. Ruheversuche zu Neapel.

In der folgenden Tabelle sind die Harnanalysen eines 5tägigen Zeitabschnittes angeführt; diese Analysen wurden im Institut für allgemeine Pathologie zu Neapel gemacht. Während dieser Zeit beobachtete ich dieselbe konstante Diät (gemischte Kost) wie früher am Col d'Olen. Die Menge des mit den Nahrungsmitteln eingeführten Stickstoffes betrug unter Berücksichtigung der geringeren Menge Brot ungefähr 1 g weniger.

Datum	Harn von 24 Stunden ccm	Mit den Nahrungsmitteln eingeführt. N g	Durch den Harn ausgeschiedener N g	Ammoniakstickstoff g	N der Aminosäuren g	Aminosäuren pro % des Gesamt-N	Bemerkungen
15. XI.	840	19,06	15,7	0,60	0,27	1,8	
16. „	750	19,06	14,4	0,48	0,31	2,1	
17. „	1000	19,06	16,0	0,70	0,29	1,86	
18. „	780	19,06	15,6	0,59	0,28	1,8	
19. „	775	19,06	14,7	0,62	0,29	2,0	
		19,06	15,35	0,59	0,29	1,91	Tägliches Mittel

Auch die Zahlen dieser letzten Gruppe von Bestimmungen stimmen hinlänglich miteinander überein, so daß ich die Mittel feststellen konnte, die mir die normalen Werte der Ausscheidung des Gesamtstickstoffs, des Ammoniakstickstoffs und des N der Aminosäuren im Zustand der Ruhe und in Meereshöhe repräsentieren.

Nun halte ich es für angezeigt, die erhaltenen experimentellen Daten in der folgenden Tabelle zusammenzustellen.

Zusammenfassende Tabelle.

		In 24 Stunden eingeführter N g	In 24 Stunden durch den Harn ausgeschiedener Gesamt-N g	In 24 Stunden ausgeschiedener Ammoniak-Stickstoff g	In 24 Stunden ausgeschiedener N der Aminosäuren g	Stickstoff der Aminosäuren pro % des Gesamt-N	Bemerkungen
Ruhe	In Neapel Meereshöhe	19,06	15,35	0,59	0,29	1,9%	Mittel von 5 Tagen
	Am Col d'Olen, 3000 m über dem Meere	20,68	16,2	0,59	0,32	2,05%	Mittel von 4 Tagen
	An der Margheritahütte, 4560 m über dem Meere	20,68	15,9	0,47	0,25	1,55%	Mittel von 2 Tagen
Anstrengung	Tag der Anstrengung	20,68	16,3	0,57	0,20	1,17%	Mittel von 5 Tagen
	1. Ruhetag nach der Anstrengung	20,68	16,0	0,67	0,26	1,55%	Mittel von 5 Tagen
	2. Ruhetag nach der Anstrengung	20,68	15,5	0,61	0,34	2%	Mittel von 6 Tagen

Aus diesen Daten lassen sich die folgenden Schlüsse ziehen:

A. Hinsichtlich der Ausscheidung des Stickstoffs an den Ruhetagen in verschiedenen Höhen habe ich gefunden:

1. Gesamtstickstoff. Berücksichtigen wir die in der zusammenfassenden Tabelle angeführten Mittel und korrigieren wir die Zahl, die die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs in Neapel für einen dem am Col d'Olen und in der Margheritahütte eingeführten gleichen Wert des eingeführten Stickstoffs angibt, so haben wir:

in Neapel . . . . 16,6 g
am Col d'Olen . . . . 16,2 „
in der Margheritahütte . . . . 15,9 „

Es ergibt sich also je nach der Höhe eine leichte Abnahme des ausgeschiedenen Stickstoffs.

2. Ammoniakstickstoff. Es zeigt sich eine vollkommene Identität der Mittel von Neapel mit denen vom Col d'Olen (0,59 g) und eine leichte Abnahme gegenüber dem Mittel beim Aufenthalt in der Margheritahütte (0,47 g).

3. Stickstoff der Aminosäuren. Die Quoten des Stickstoffs der Aminosäuren in der Margheritahütte sind ohne Zweifel geringer als die in Neapel und am Col d'Olen erhaltenen. Die bedeutsamste Zahl ist die des Prozentverhältnisses des Stickstoffs der Aminosäuren zum Gesamtstickstoff: er ist vermindert um ca. $^1/_4$ (ca. 2%) in Neapel und am Col d'Olen, ca. 1,5% in der Margheritahütte. Mit anderen Worten, man kann den Schluß ziehen, daß die Ausscheidung der Aminosäuren im Hochgebirge herabgesetzt ist.

B. Hinsichtlich der Stickstoffausscheidung während der Anstrengung habe ich gefunden:

1. Gesamtstickstoff. An den Tagen der Anstrengung ist die Stickstoffausscheidung etwas erhöht. Im Vergleich zum Mittel von 16,2 g für die Ruhetage erhielt ich nämlich bei den verschiedenen Versuchen:

Nr. des Versuchs	Marsch Stunden	Gesamtstickstoff des Harns g
2	10	19,2
3	7	16,5
4	8 $^1/_2$	19,0
5	7	17,1
6	8 $^1/_2$	17,3

Diese Zahlen sind in Wirklichkeit hinsichtlich der gesamten Ausscheidung des Stickstoffs geringer, weil der Schweiß unberücksichtigt bleibt, der während der Stunden des Marsches stets sehr stark und an den Ruhetagen gleich Null war. Deshalb habe ich auch diese Zahl beim 1. Versuch, bei dem die Schweißmenge außerordentlich groß war, nicht angeführt. An den auf die Anstrengung folgenden Tagen kehren die Zahlen für den Gesamtstickstoff zur normalen Quote zurück.

2. Ammoniakstickstoff. Er erfährt keine nennenswerten Schwankungen.

3. Stickstoff der Aminosäuren. Bei allen meinen Versuchen, mit Ausnahme des 5. Versuches, der unter speziellen Bedingungen gemacht wurde, ist die Abnahme des in 24 Stunden ausgeschiedenen Stickstoffs der Aminosäuren beträchtlich. Während das normale Mittel ca. 0,3 g beträgt, geht diese Zahl an den Tagen der Anstrengung auf 0,2 g herab. Dasselbe tritt ein hinsichtlich der Prozentsätze des Aminstickstoffs im Verhältnis zum Gesamtstickstoff, da dieser von dem Mittel 2,0% auf ca. 1,2% herabgeht.

Diese Abnahme erhält sich an dem auf den Tag der Anstrengung folgenden Tage; am 3. Tage zeigt sich aber die Rückkehr zu normalen Werten.

* * *

Nun wollen wir bezüglich dieser Resultate einige kurze Überlegungen anstellen.

Ich konnte keine wahre Stickstoffbilanz aufstellen, weil mir die Zahlen für den Stickstoff der Faeces und des Schweißes fehlten.

Es wäre allerdings leicht die ersteren festzustellen, dagegen sehr schwer die letzteren zu erhalten.

Auf Grund der Zahlen der Gesamtausscheidung des Stickstoffes durch den Harn kann ich sagen, daß die Verminderung der N-Ausscheidung während der Ruhe im Hochgebirge annehmen läßt, daß Zurückhaltung von Stickstoff stattgefunden hat, wie schon Jacquet[1]), Durig[2]), Scaffidi[3]) konstatiert haben.

Was dagegen die Anstrengung betrifft, so würden dem Anschein nach meine Zahlen nicht mit den Resultaten von Scaffidi und anderen Autoren übereinstimmen, da bei mir die Anstrengung im allgemeinen eine Steigerung der Ausscheidung des Stickstoffes hervorgerufen hat, obwohl ich daraus, wie ich wiederhole, nicht folgern kann, daß ein Defizit in der Bilanz dieses Elementes vorhanden war.

Auch muß man wohl bei meinen Resultaten einen Einfluß der Trainierung zugeben; denn während in der Zeit der ersten Besteigungen die Ziffer des ausgeschiedenen Gesamtstickstoffes auf 19 g stieg, wurde sie später auf 17 g reduziert.

Ich bin der Ansicht, daß diese Erhöhung der Stickstoffbilanz bei der Anstrengung im Hochgebirge, insbesondere was die Trainierung betrifft, noch weiter studiert zu werden verdient. Sehr wahrscheinlich ist, daß bei der Anstrengung Zerstörung der Eiweißkörper der Gewebe ein-

[1]) Jacquet und Stähelin, Ein Stoffwechselversuch im Hochgebirge. Experim. Arch. 46, 274, 1901.

[2]) l. c.

[3]) l. c.

tritt, wenn toxische Faktoren (die sogenannten Ermüdungstoxine) ihren Einfluß ausüben. Wenn dann nach der Trainierung, diese Toxine nicht mehr erzeugt werden oder nicht mehr einwirken, hört die Zerstörung der organischen Eiweißkörper auf; die Arbeit kann sogar die Assimilationsprozesse der Zellprotoplasma erleichtern.

Gewiß ist, daß die individuellen und momentanen Verhältnisse einen großen Einfluß auf die Folgeerscheinungen der Anstrengung ausüben.

Ein Marsch, der für eine Person Ursache eines Defizits in der Stickstoffbilanz sein kann, kann bei einer anderen Person Ursache der Retention von Stickstoff sein. Und auch bei derselben Person kann dieselbe Anstrengung in einem bestimmten Augenblick Zerstörung und in einem anderen Augenblick (wenn das Individuum in höherem Grade trainiert ist) Assimilation von Protoplasma verursachen.

Aus meinen Zahlen kann man ferner auch ersehen, daß an den auf die Anstrengung folgenden Tagen ein Ersatz des erlittenen Stickstoffverlustes eintritt und daß dieser Ersatz je nach dem Einfluß, den die Anstrengung selbst auf den Organismus ausübte, mehr oder weniger schnell stattfindet. In dieser Hinsicht beachte man, was sich beim 2. Versuch zeigte, als ich noch nicht trainiert war, sowie beim 5. Versuch, bei dem das Marschtempo ein flottes war.

Beim 2. Versuch betrug die Stickstoffausscheidung am Tage der Anstrengung 19,2 g; am folgenden Tage dauerte der Überschuß der Ausscheidung fort und ergab die Zahl 17 g, und am 3. Tage kehrte die Ausscheidung mit der Zahl 16 zum normalen Mittel zurück.

Beim 5. Versuch war die Stickstoffausscheidung am Tage der Anstrengung nicht übermäßig groß, da sie die Zahl 17,1 nicht überschritt; am folgenden Tage zeigte sich schon das normale Mittel und am 3. Tage ging sie mit 15,4 unter die Norm hinab, was an eine Stickstoffretention zu Zwecken des Ersatzes denken läßt.

Hinsichtlich der Aminosäuren ergibt sich augenfällig aus meinen Untersuchungen eine Tatsache, nämlich die Abnahme der Ausscheidung dieser Substanz durch den Harn während des Aufenthaltes im Hochgebirge, und zwar sowohl in der Ruhe als auch während der Anstrengung.

Dieses Resultat widersprach der voraussichtlichen Annahme, die sich durch die größere Ausscheidung von Stickstoff bei der Anstrengung begründen ließ, denn es war ja natürlich anzunehmen, daß im Falle eines größeren Verbrauchs von den Gewebsproteinen dieser Verbrauch auf dem Wege der hydrolytischen Spaltungen vor sich geht, und daß die Aminosäuren, die sich auf diese Weise bilden, durch den Harn ausgeschieden werden könnten. In diesem Sinne hatte man auch auf Grund älterer Untersuchungen Schlüsse gezogen, während einige Bestimmungen Durigs — die, wie Durig selbst sagt, jedoch nicht quantitativ waren — schon nachwiesen, daß im Hochgebirge keine Zunahme der Aminosäuren erfolgt.

Um derartige Schwankungen der Aminosäuren im Harn zu erklären, muß man vor allem daran denken, daß für diese Stoffe, wie für andere, die einen Teil des normalen Stoffwechsels der Organismen ausmachen,

Mechanismen vorhanden sind, die ihre Konzentration im Plasma regulieren. Sobald aus irgendeinem Grunde die Erzeugung der Aminosäuren über die Grenze ihrer Verwertung hinaus zunimmt, erscheinen sie in größerer Menge im Harn; und im Gegensatz dazu muß eine geringere Menge von Aminosäuren im Harn entweder eine spärliche Erzeugung dieser Stoffe oder eine Überschreitung der Grenze ihrer Verwertung bedeuten.

Nun glaube ich aber, daß in dem von mir studierten Falle eben die Grenze der Verwertung der Aminosäuren eine höhere geworden ist, sowohl in dem Sinne einer stärkeren Verwendung derselben zur Synthese von Eiweißkörpern — wie dies in der Margheritahütte während der Ruhetage, an denen Retention von Stickstoff eintrat, der Fall sein mußte — als auch im Sinne einer rascheren Oxydation, wie sie bei der Anstrengung erfolgen muß.

Während der Arbeit herrscht nämlich eine größere Nachfrage nach Brennmaterial auf seiten der Gewebe, ein größerer Verbrauch von Sauerstoff, und so versteht man, daß auch die Aminosäuren, die für den Organismus leicht oxydierbare Stoffe sind, rasch verbrannt werden.

Ehe ich diese Arbeit abschließe, muß ich auch den Umstand erwähnen, daß ein gewisser Bruchteil von Aminosäuren (das Glykokoll) der Verwertung entzogen und mit dem Harn in Form von Verbindungen mit aromatischen Substanzen ausgeschieden wird. Mithin ist es nicht unwahrscheinlich (und ich habe diesbezügliche Untersuchungen schon begonnen), daß der Aminstickstoff des Harns, wie ihn die Sörensensche Methode ergibt, infolge der größeren oder geringeren Erzeugung von aromatischen Substanzen Schwankungen unterworfen ist. Ich glaube jedoch nicht, daß dies für die Erklärung der von mir erhaltenen Resultate von Bedeutung ist, da ich keinen Grund habe anzunehmen, daß bei dem vorzüglichen Zustand meines Verdauungsapparates in allen Zeitabschnitten meiner Versuche aromatische Substanzen erzeugt wurden, die in bezug auf Quantität und Qualität von den normalen Verhältnissen abgewichen wären.

Zusammenfassung.

1. Die Menge des durch den Harn während der Ruhe ausgeschiedenen Gesamtstickstoffes nimmt in Höhen von 3000 bis 4000 m ab, was mit den Resultaten von Zuntz, Durig und Scaffidi im Einklang steht und annehmen läßt, daß beim Aufenthalt im Hochgebirge eine Retention von Stickstoff eintritt.

2. An Tagen der Anstrengung ist die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs gesteigert. Diese Steigerung hält auch am ersten Ruhetage nach der Anstrengung an, während später eine Rückkehr zur normalen Quote oder auch eine Abnahme im Vergleich zu dieser Quote eintritt, was als eine Reparationserscheinung erklärt werden muß.

Die Trainierung übt höchstwahrscheinlich einen beträchtlichen Einfluß auf die Menge des während der Anstrengung ausgeschiedenen Stickstoffes in dem Sinne aus, daß mit dem Fortschreiten der Angewöhnung der Überschuß der Stickstoffausscheidung die Tendenz hat aufzuhören.

3. Die mit dem Harn in 24 Stunden ausgeschiedene Menge von Aminosäuren ist im Hochgebirge geringer, und zwar war sie dies sowohl während der Ruhe in der Margheritahütte als auch bei der Anstrengung der Bergbesteigungen.

4. Diese Abnahme läßt sich erklären als die Folge einer Erhöhung der Verwertungsgrenze der Aminosäuren, die entweder durch die erhöhte Assimilationsfähigkeit der Gewebe oder durch die größeren Oxydationsvermögen des Organismus während der Anstrengung im Hochgebirge bedingt ist.

Über aromatische Quecksilberverbindungen. II.

Von

Ferdinand Blumenthal und Kurt Oppenheim.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts zu Berlin.)

(Eingegangen am 19. Januar 1912.)

Es ist im Hinblick auf ev. therapeutische Verwendung von Wichtigkeit, festzustellen, inwiefern das Quecksilber, das in Form von organischen aromatischen Verbindungen zur Anwendung gelangt, durch verschiedene Substitutionen in seiner Affinität zu den Organen beeinflußt wird. Im folgenden teilen wir die Ergebnisse einer Anzahl von Versuchen mit, die mit Natriumsalzen der Diaminomercuridiphenyldicarbonsäure, der Dioxymercuridiphenyldicarbonsäure, der Dinitromercuridiphenyldicarbonsäure und dem Quecksilbersalz der Diaminomercuridiphenyldicarbonsäure angestellt wurden. Es wurden ferner Beobachtungen und Feststellungen gemacht hinsichtlich der Giftigkeit und des sonstigen Verhaltens der angeführten Verbindungen im Tierkörper.

Protokolle über die Versuche, die Organaffinität betreffend.

A. Versuche mit diaminomercuridiphenyldicarbonsaurem Natrium.

Versuch Nr. 1. Am 30. IX. 1911 erhält eine Ratte 0,1 g subcutan und wird am 1. X. getötet. Die Organe werden auf Quecksilber untersucht: Leber 0, Darminhalt ++, Blut 0, Lunge 0, Gehirn 0.

Versuch Nr. 1a. Eine Ratte wurde 48 Stunden nach der Injektion von 0,1 g getötet. Das Gehirn enthielt kein Hg.

Versuch Nr. 2. Am 4. X. erhält ein Kaninchen von 3300 g 0,25 g in 10 ccm Wasser gelöst subcutan.

Am 5. X. sind 405 ccm Harn vorhanden, die die α-Naphtholreaktion geben.

Am 6. X. 140 ccm Harn, α-Naphtholprobe bleibt aus.

Das Tier wird getötet, die Organe auf Quecksilber untersucht: Leber 0, Darminhalt +, Blut +, Lunge, Muskeln 0.

Versuch Nr. 3. Am 11. X. bekommt ein Kaninchen von 2810 g 0,25 g.

Am 12. X. 630 ccm Harn, α-Naphtholprobe schwach positiv.

Am 13. X. 150 ccm Harn, keine Reaktion.

Das Tier wird getötet, Leber: Hg 0, Darminhalt außerordentlich geringe Spuren, Blut 0, Lunge ++, Muskeln 0.

Versuch Nr. 4 und 5. Am 7. XI. werden 0,5 g in 20 ccm Wasser gelöst. 2 Kaninchen werden damit gespritzt. A 2190 g, B 2150 g, erhalten die gleiche Menge, d. h. je 0,25 g des Salzes subcutan.

Am 8. X. wird A getötet, die Untersuchung auf Quecksilber ergibt: Leber 0, Lunge 0, Blut 0.

Am 9. X. wird B getötet, die Untersuchung auf Quecksilber ergibt: Leber 0, Lunge 0, Blut +.

Versuchs-Nr.	Dosis g	Zeit bis zur Tötung	Hg-Gehalt					
			Leber	Lunge	Blut	Gehirn	Darm	Muskeln
1 (Ratte)	0,1	24 Std.	0	0	0	0	++	—
1a „	0,1	48 „	—	—	—	0	—	—
2 (Kaninch.)	0,25	48 „	0	0	+	—	+	0
3 „	0,25	48 „	0	++	0	—	?	0
4 „	0,25	24 „	0	0	0	—	—	—
5 „	0,25	48 „	0	0	+	—	—	—

B. Versuche mit dioxymercuridiphenyldicarbonsaurem Natrium.

Versuch Nr. 1. Eine Ratte erhält ca. 0,1 g subcutan am 25. XI. Am 30. XI. ist sie tot: Leber Hg +, Darm +++, Lunge nichts, Gehirn minimale Spuren.

Versuch Nr. 2. Am 29. XI. erhält eine große Ratte 0,2 g. Sie wird getötet am 2. XII.: Leber Hg ++, Darm ++++, Gehirn nichts, Lunge nichts, Blut ++.

Versuch Nr. 3 und 4. 2 Ratten erhalten am 4. I. 1912 0,05 g subcutan. Eine wird am 5. I. getötet: Lunge Spuren, Gehirn 0, Leber ++, Darm ++++, Muskeln minimale Spuren.

Die zweite wird am 6. I. getötet: Lunge 0, Blut Spur, Gehirn 0, Leber +, Darm ++, Muskel Spur.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß konstant in der Leber und im Darm und, wenn auch in geringer Menge, im Blut Hg gefunden wurde. Sehr auffällig ist das lange Verweilen von Hg im Blut.

Versuchs-Nr.	Dosis g	Lebensdauer nach d. Injektion	Hg-Gehalt					
			Leber	Blut	Darm	Lunge	Gehirn	Muskeln
1 (Ratte)	0,1	5 Tage	+	—	+++	0	min. Spur	—
2 „	0,2	72 Std.	++	++	++++	—	—	—
3 „	0,05	24 „	++	deut. Spur	++++	Spur	0	min. Spur
4 „	0,05	48 „	+	Spuren	++	0	0	Spur

Die Dioxymercuridiphenyldicarbonsäure kam in Form der Lösung ihres Natriumsalzes zur Anwendung. Die Säure wurde aus der Diaminoverbindung mit Hilfe der Griesschen Reaktion durch Diazotieren und Kochen mit Wasser gewonnen, in Natronlauge gelöst, mit Essigsäure gefällt, abgesaugt und getrocknet, das so erhaltene schwach braun gefärbte Produkt wurde in der berechneten Menge $^{n}/_{10}$-Natronlauge (unter gutem Verreiben und schwachem Erwärmen) gelöst. Die rotbraune Lösung wurde angewandt.

C. Versuche mit dinitromercuridiphenyldicarbonsaurem Natrium.

Versuch Nr. 1. Am 6. X. erhält ein Kaninchen von 2890 g 0,25 g in ca. 10 ccm Wasser warm gelöst subcutan.

Am 7. X. sind 190 ccm Harn vorhanden, die α-Naphtholprobe ist schwach positiv.

Am 8. und 9. X. gesammelt 975 ccm Harn, α-Naphtholprobe negativ.

Am 9. X. wird das Tier getötet, die Untersuchung auf Quecksilber in den Organen ergibt folgende Resultate: Leber +, Darminhalt +, Blut +, Lunge 0, Muskeln 0.

Versuch Nr. 2. Am 10. X. erhält ein Kaninchen von 2640 g 0,25 g in warmem Wasser aufgelöst subcutan.

Am 11. X. 120 ccm Harn, α-Naphtholprobe schwach positiv.

Am 12. X. 370 ccm Harn.

Am 13. X. 250 ccm Harn.

Am 14. X. wird das Tier getötet, Leber Hg +, Blut Hg +, Darminhalt Hg ++, Lunge 0, Muskeln 0.

Versuch Nr. 3. Am 25. X. erhält ein Kaninchen von 2560 g 0,25 g in ca. 10 ccm Wasser; es geht etwas durch Ausfließen verloren.

Am 26. X. 100 ccm Harn, α-Naphtholreaktion vor der Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure unter Erwärmen negativ, nach der Reduktion schwach positiv.

Am 27. X. 400 ccm Harn, direkt zweifelhaft, nach der Reduktion schwach positiv.

Am 28. X. 460 ccm Harn. Das Tier wird getötet. Untersuchung auf Quecksilber: Leber +, Darm ++, Blut +, Lunge Spuren, Muskeln geringe Spuren.

Versuch Nr. 4. Ratte erhält 0,1 g in ca. 5 ccm H_2O subcutan am 10. I. 1912. Am 11. I. getötet. Blut Hg +, Leber ++, Gehirn 0.

Versuch Nr. 5. Ratte, ebenso behandelt. Am 12. I. getötet. Blut Hg ++, Leber +++, Gehirn 0.

Nach Anwendung der Dinitroquecksilberdicarbonsäure war in fünf Versuchen die Verteilung folgendermaßen: Konstant wurde Quecksilber in der Leber, im Darminhalt und im Blut gefunden. Einmal waren ganz geringe Spuren auch in den

anderen Organen, Lunge und Muskeln, vorhanden. Da das Blut in diesen Fällen quecksilberhaltig war, so ist es nicht ausgeschlossen, daß die geringen Mengen von Quecksilber, die sich in diesen Organen vorfanden, auf das Blut zu beziehen sind. In den anderen Fällen konnte Quecksilber in Lunge und Muskeln nicht gefunden werden.

Versuchs-Nr.	Dosis g	Untersucht nach	Hg-Gehalt				
			Leber	Lunge	Blut	Darm	Muskeln
1 (Kaninch.)	0,25	72 Std.	+	0	+	+	0
2 „	0,25	96 „	+	0	+	++	0
3 „	0,25	72 „	+	Spuren	+	++	?
4 (Ratte)	0,1	24 „	++	—	+	—	0
5 „	0,1	48 „	+++	—	++	—	0

D. Versuche mit dem Hg-Salz der Diaminomercuridiphenyldicarbonsäure.

Versuch Nr. 1. Am 4. X. erhielt ein Kaninchen von 2580 g 0,25 g im warmem Wasser aufgeschwemmt subcutan.

Am 5. X. 115 ccm Harn, α-Naphtholprobe positiv[1]).

Am 6. X. 135 ccm Harn, α-Naphtholprobe positiv.

Am 7. X. 310 ccm Harn, α-Naphtholprobe schwach positiv.

Am 8. und 9. X. 830 ccm Harn, α-Naphtholprobe zweifelhaft.

Am 10. X. 425 ccm Harn, α-Naphtholprobe negativ.

Am 11. X. wird das Tier getötet; bei der Untersuchung auf Quecksilber findet sich in der Leber 0, Darminhalt +, Blut 0, Lunge 0, Muskeln 0.

Versuch Nr. 2. Am 23. X. erhält ein Kaninchen von 2510 g 0,25 g in warmem Wasser aufgeschwemmt subcutan. Es ging etwas beim Aufschwemmen verloren.

Am 24. X. sind 240 ccm Harn vorhanden, α-Naphtholprobe positiv.

Am 25. X. sind 430 ccm Harn vorhanden, α-Naphtholprobe positiv.

Am 26. X. sind 350 ccm Harn vorhanden, α-Naphtholprobe zweifelhaft.

Am 27. X. sind 440 ccm Harn vorhanden, α-Naphtholprobe negativ.

Die Untersuchung auf Quecksilber ergibt: Leber 0, Darminhalt +, Blut 0, Lunge 0, Muskeln 0.

Versuchs-Nr.	Dosis g	Zeit bis zur Tötung	Hg-Gehalt				
			Leber	Blut	Lunge	Muskel	Darm
1 (Kaninch.)	0,25	7 Tage	0	0	0	0	+
2 „	0,25	4 „	0	0	0	0	+

[1]) Siehe diese Zeitschr. 32, 62.

Protokolle, Giftigkeit und sonstiges Verhalten betreffend.

I. Versuche mit dinitromercuridiphenyldicarbonsaurem Natrium[1]).

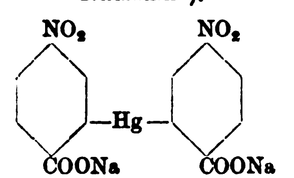


Fig. 1.

Natriumsalz der Dinitromercuridiphenyldicarbonsäure, leicht löslich in Wasser. Quecksilbergehalt: 34,72 %.

A. An Kaninchen.

Versuch Nr. 1. Am 4. V. erhält ein Kaninchen, 1840 g schwer, in 10 ccm Wasser gelöst 0,5 g subcutan.

Am 5. V. waren 250 ccm Urin gelassen, der von heller Farbe und klar war; die Reaktion des Harns war alkalisch, die mit α-Naphthol erhaltene Reaktion verlief negativ, nach Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure trat sie sofort deutlich auf.

Am 6. V. wurden 360 ccm Harn gelassen. Tier dauernd gesund.

Versuch Nr. 2. Am 8. V. erhält ein großes Kaninchen von 4600 g Gewicht 2 g in 25 ccm Wasser um 11 Uhr subcutan. Um 11 Uhr 30 Min. waren 20 ccm Harn vorhanden, die mit α-Naphthol direkt keine, nach Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure bei Kochtemperatur jedoch deutliche Reaktion zeigen, ebenso mit α-Naphthylamin. Um 2 Uhr 15 Min. wurden wieder 40 ccm Harn untersucht. Direkt keine, nach der Reduktion positive Reaktion.

Am 9. V. wurden 105 ccm Harn geprüft, die Reaktion war sauer. Die Farbreaktion mit α-Naphthol und α-Naphthylamin war direkt ausführbar. Das Filtrat von dem Farbstoff wurde mit Tierkohle entfärbt und nach vorheriger Reduktion mit Salzsäure und Zinkstaub wieder mit α-Naphthylamin geprüft. Es trat nunmehr positive Reaktion ein (gleichzeitiges Vorhandensein von im Tierkörper entstandener Aminoverbindung und ursprünglicher Dinitroverbindung).

Am 10. V. war kein Harn vorhanden.

Am 12. V. fanden sich 90 ccm Harn von saurer Reaktion und Eiweißgehalt, der mit α-Naphthol direkt reagierte.

Am 13. V. gesammelte 140 ccm Urin waren von saurer Reaktion und enthielten Spuren von Eiweiß, die Reaktion mit α-Naphthol war schwach.

Am 14. V. waren 50 ccm Harn vorhanden, der Blut enthielt. Er wurde mit Salzsäure gekocht und filtriert und gab mit α-Naphthol direkt positive Reaktion.

[1]) Das Natriumsalz der Diaminomercuridiphenylcarbonsäure ist, wie früher angeführt (diese Zeitschr. 32, 59) relativ ungiftig.

Am 15. V. gesammelte 120 ccm Urin gaben mit α-Naphthol eine schwache Reaktion.

Am 16. V. 115 ccm Harn von saurer Reaktion gab mit α-Naphthol direkt keine Reaktion, nach der Reduktion trat sie ein.

Am 17. V. 110 ccm Harn von saurer Reaktion und Spuren von Eiweiß, gab direkt mit α-Naphthol keine, nach Reduktion schwach positive Reaktion.

Am 18. V. 160 ccm Harn, durch Blut gefärbt, die Reaktion mit α-Naphthol direkt zweifelhaft, nach Reduktion schwach positiv.

Am 19. V. 150 ccm Harn, nicht mehr bluthaltig, aber immer noch von saurer Reaktion, nur Spuren Eiweiß enthaltend, direkt keine Reaktion mit α-Naphthol und α-Naphthylamin, nach Reduktion mit α-Naphthylamin stark positive, mit α-Naphthol schwache Reaktion.

Am 20. V. 250 ccm Harn von alkalischer Reaktion, zeigte nach der Reduktion Reaktion mit α-Naphthol.

Am 22. V. 170 ccm Harn.

Das Tier, dauernd gesund, wurde aus dem Versuch entlassen.

Versuch Nr. 3. Am 11. V. erhält Kaninchen, 3255 g schwer, 0,5 g in 10 ccm Wasser subcutan. Am 12. V. waren 410 ccm Harn vorhanden, der von klarer Beschaffenheit war und alkalisch reagierte. Mit α-Naphthol wurde schwache Farbreaktion erhalten, die sich nach vorherigem Reduzieren mit Zink und Salzsäure verstärkte; α-Naphthylamin gab ebenfalls direkt eine schwache Reaktion.

Am 13. V. 310 ccm Harn von spezifischem Gewicht 1008 und alkalischer Reaktion, der mit α-Naphthol weder vor noch nach der Reduktion reagierte, jedoch Spuren Quecksilber enthielt.

Es wurden zum zweitenmal 0,5 g in 8 ccm Wasser eingespritzt.

Am 14. V. vorhandener Harn, 380 ccm, reagierte alkalisch und hatte ein spezifisches Gewicht von 1013. Mit α-Naphthol gab er eine schwach positive Reaktion, die nach Reduktion des Harns mit Zink und Salzsäure stärker auftrat, direkt trat schwache Reaktion mit α-Naphthylamin ein.

Am 15. V. 270 ccm Urin von alkalischer Reaktion, spezifisches Gewicht 1013, Reaktion mit α-Naphthol direkt negativ, nach Reduktion zweifelhaft. Quecksilberprobe +++.

Am 16. V. wurden 590 ccm Harn festgestellt, am 17. V. 440 ccm.

Es wurden zum drittenmal 0,5 g in 8 ccm Wasser gelöst eingespritzt.

Am 18. V. 360 ccm Harn, Reaktion alkalisch, Farbreaktion mit α-Naphthol schwach, nach Reduktion stärker.

Am 19. V. 320 ccm Harn, gab direkt mit α-Naphthol und α-Naphthylamin keine Farbreaktion, nach Reduktion jedoch eine schwach positive.

Am 20. V. 390 ccm Harn, α-Naphthol- und α-Naphthylaminprobe vor und nach der Reduktion negativ, Quecksilber +++.

Am 21. V. 430 ccm Harn, am 22. V. 90 ccm, am 23. V. 370 ccm.

Am 27. V. wurden 400 ccm Harn untersucht und Hg +++ nachgewiesen.

Am 2. VI. 375 ccm Harn, enthielten, geprüft, Hg +++.

Am 3. VI. 145 ccm Harn, Hg +++.

Versuch abgebrochen.

Nach der dritten Hg-Injektion war noch nach 19 Tagen Quecksilber in relativ reichlicher Menge im Harn nachweisbar.

Versuch Nr. 4. Am 10. VI. erhält ein Kaninchen von 1700 g Gewicht 0,1 g in ca. 12 ccm Wasser gelöst injiziert.

Harn vom 11. und 12. VI. 670 ccm, gibt direkt α-Naphtholreaktion.

Am 13. VI. 380 ccm Harn, zeigt schwach α-Naphtholreaktion, α-Naphthylaminprobe negativ.

Am 14. VI. 380 ccm Harn, α-Naphthol- und Naphthylaminprobe negativ, auch nach Reduktion mit Zink und Salzsäure. Das Tier ist dauernd gesund.

B. Versuche an Ratten.

Versuch Nr. 1. Es wurden am 9. V. 0,5 g in 10 ccm Wasser gelöst und davon 3 Ratten, A., B., C., Einspritzungen subcutan gemacht. Es erhielten: A. 4 ccm = 0,2 g, B. und C. je 2 ccm = 0,1 g. Bei A. ging durch Ausfließen etwas verloren. Am 10. V. war A. tot, B. und C. blieben gesund.

Versuch Nr. 2. Am 12. X. erhalten 3 Ratten 0,5 g in 10 ccm Wasser aufgelöst subcutan, und zwar 4, 3 und 2 ccm. Jeder Kubikzentimeter enthält 0,05 g. Am 13. X. ist das 4-ccm-Tier tot, die beiden anderen leben. Am 14. X. leben die beiden anderen, am 16. X. stirbt das 3-ccm-Tier, das andere lebt. Am 17. und 18. X. lebt das 2-ccm-Tier und kommt durch.

Die unschädliche Dosis ist demnach für eine Ratte von 70 bis 80 g 0,1 g.

Die tödliche Dosis ist 0,15 g.

Bei der Dinitroverbindung wurde ferner konstatiert, daß sie im Organismus zum Teil in eine Aminoverbindung reduziert wird, wenigstens konnten wir im Harn der mit ihr vorbehandelten Versuchstiere nachweisen, daß die für das Vorhandensein einer Amidogruppe charakteristische α-Naphtholreaktion wiederholt positiv ausfiel. Das gleiche Verhalten ließ auch die Nitromercuribenzoesäure erkennen. Es geht also daraus hervor, wie dies auch schon früher bei anderen Nitroverbindungen gelegentlich konstatiert wurde, daß die Nitrobenzoesäuren im Organismus zum Teil reduziert werden. Zum Teil aber wird die Nitrogruppe unverändert ausgeschieden, denn wir konnten, wenn wir den Harn der mit den Nitroverbindungen behandelten Tiere mit Zinkstaub und Salzsäure reduzierten, eine erhebliche Verstärkung der α-Naphtholreaktion erzielen, bzw.

feststellen, daß die Harne, wenn sie vorher keine α-Naphtholreaktion gegeben hatten, nach dieser Reduktion eine solche zeigten.

II. Versuche mit dioxymercuridiphenyldicarbonsaurem Natrium.

Versuch Nr. 1. Am 25. XI. erhält eine Ratte 5 ccm = ca. 0,1 g einer wässerigen Lösung. Am 27. XI. lebt das Tier, am 28. XI. ist es krank, ebenso am 29. XI.; am 30. XI. ist es tot. Die Organe werden auf Hg untersucht. Leber Hg +, Darm Hg +++, Lunge nichts, Gehirn minimale Spuren.

Versuch Nr. 2. Am 29. XI. erhält eine große Ratte 0,2 g. Am 29. XI., 30. XI. und 1. XII. lebt das Tier, am 2. XII. lebt es noch, ist aber sehr krank. Es wird getötet und die Organe werden auf Hg untersucht, Blut ++, Leber ++, Darm ++++, Gehirn nichts, Lunge nichts.

Versuch Nr. 3. Am 4. XII. erhält eine Ratte $2^1/_2$ ccm = ca. 0,05 g. Das Tier ist dauernd gesund.

Tödliche Dosis für eine Ratte von ca. 70 bis 80 g ca. 0,1 g.

Versuch Nr. 4 am Kaninchen. Am 9. XII. erhält ein Kaninchen von 2950 g Gewicht 0,1 g des Natriumsalzes der Dioxyquecksilberdibenzoesäure subcutan.

Am 11. XII. sind 280 ccm Harn vorhanden.
„ 12. XII. „ 120 „ „ „
„ 13. XII. „ 340 „ „ „

Kaninchen ist dauernd gesund.

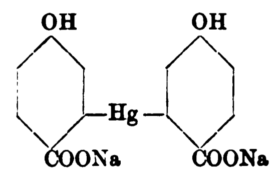


Fig. 2.
Natriumsalz der Dioxymercuridiphenyldicarbonsäure.
Hg-Gehalt: 38,6%.

III. Versuche mit dem Hg-Salz der Diaminomercuridiphenyldicarbonsäure.

Versuch Nr. 1. Am 9. VI. werden 0,1 g mit 50 ccm 1%iger Kochsalzlösung unter Zugabe von etwas Sodalösung gelöst. 1 ccm = 2 mg. 3 Ratten erhalten je $^1/_2$, 1 und $1^1/_2$ ccm = 1, 2 und 3 mg.

Am 10. bis 15. VI. leben die Tiere dauernd.

Versuch Nr. 2. Am 7. VII. werden 0,1 g mit 20 ccm 1%iger Kochsalzlösung und etwas Soda aufgelöst (1 ccm = 5 mg). 2 Ratten erhalten hiervon 2 resp. 4 ccm = 1 resp. 2 cg. Am 15. VII. stirbt das 4-ccm-Tier, das 2-ccm-Tier lebt dauernd.

Versuch Nr. 3. Am 10. VII. werden 0,1 g mit 10 ccm einer 1 %igen Kochsalzlösung und etwas Soda aufgelöst (1 ccm = 5 mg). 2 Ratten erhalten von dieser Lösung je 8 ccm = 4 cg. Am 11. VII. sind beide Tiere tot.

Tödliche Dosis zwischen 0,01 und 0,02 g.

NH_2 NH_2

—Hg—

COO Hg OOC

Fig. 3.

Quecksilbersalz der Diaminomercuridiphenyldicarbonsäure.
Quecksilbergehalt: 59,7 %.

Die Verbindung ist ungefähr 5 bis 10 mal giftiger als das Natriumsalz, trotzdem sie schwer löslich ist, während dieses sich leicht in Wasser löst.

Resultate.

1. Diaminomercuridiphenyldicarbonsaures Natrium: Hg fand sich regelmäßig nur im Darm; in der Leber fand sich niemals Hg.

2. Dioxymercuridiphenyldicarbonsaures Natrium: Konstant fand sich Hg in Leber und Darm und in meist geringerer Menge im Blute.

3. Dinitromercuridiphenyldicarbonsaures Natrium: Konstant war Hg nachzuweisen in Leber, Darminhalt und Blut.

4. Hg-Salz der Diaminomercuridiphenylcarbonsäure: Hg wurde nur im Darm gefunden. Weder in der Leber, noch in Lunge, Blut und Muskel war Hg nachzuweisen.

5. Die drei Natriumsalze erwiesen sich im Tierkörper als relativ ungiftig. Hingegen war das Hg-Salz der Diaminomercuridiphenyldicarbonsäure von großer Giftigkeit.

Studien in der Chlorophyllgruppe. XIII.

Von

L. Marchlewski.

Über die Porphyrine des Phyllocyanins und Phylloxanthins.

Von

L. Marchlewski und B. Żurkowski.

(Eingegangen am 22. Januar 1912.)

Nachdem eine Methode aufgefunden wurde, die die Trennung der beiden stark basischen roten Abbauprodukte der Chlorophylle ermöglichte, und die Eigenschaften des bis vor kurzem irrig beschriebenen β-Phylloporphyrins genauer angegeben werden konnten[1]), war es angezeigt zu untersuchen, welche von den beiden Porphyrinen aus dem Phyllocyanin und Phylloxanthin gebildet werden, Produkten, die noch sehr nahe ihren Muttersubstanzen, dem Neochlorophyll[2]) und Allochlorophyll, stehen.

Das β-Phylloporphyrin entsteht nicht aus dem Phyllotaonin, dem Ausgangsmaterial, das Schunck und Marchlewski zur Darstellung des Porphyrins benutzten. Auch neuerdings hat der eine von uns mit Robel zeigen können, daß rein dargestelltes Allophyllotaonin auch nicht eine Spur des β-Phylloporphyrins liefert[3]), daß es also in dem von Schunck und Marchlewski untersuchten Produkt überhaupt nicht als Verunreinigung vorliegen konnte.

Das Phyllocyanin, das zu den folgenden Versuchen benutzt wurde, gewannen wir aus dem Chlorophyllan der Brennnesselblätter. Letzteres wurde in derselben Art dargestellt, wie bereits früher beschrieben wurde[4]).

---

[1]) Vgl. Marchlewski und Robel, diese Zeitschr. 38.

[2]) Vgl. die Studie XIV von Marchlewski und Jacobson.

[3]) Hierüber ausführlich später.

[4]) Vgl. diese Zeitschr. 35, 421, 1911.

Das Chlorophyllan wurde in Äther gelöst (auf 4 g 2 l) und je 1 l dieser Lösung mit 200 ccm konzentrierter Salzsäure geschüttelt, unter Kühlung. Die salzsaure Lösung wurde abgelassen und 2mal mit je 250 ccm Äther gewaschen und sodann in 2 l Wasser gegossen. Die Farbstoffe wurden mit 1 l Äther extrahiert, die ätherische Lösung zunächst mit 250 ccm $12^1/_2$ %iger Salzsäure extrahiert und sodann mit 15% HCl erschöpft. Die 15%ige Säurelösung wurde dann viermal mit je 250 ccm Äther gewaschen, mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit 250 ccm Äther extrahiert, wobei das Phyllocyanin vollständig aufgenommen wird. Die ätherische Lösung wurde mehrere Male mit Wasser gewaschen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und schließlich der Äther auf ca. $^1/_5$ des ursprünglichen Volumens konzentriert. Ein Teil des Phyllocyanins scheidet sich bereits beim Abdestillieren des Äthers ab. Die Hauptmasse fällt beim Abkühlen der Lösung in Form eines dicken Krystallbreies aus. Das Produkt wird dann am zweckmäßigsten wieder aus Äther umkrystallisiert und in Form schöner rhombischer Krystalle erhalten. Die analytische Untersuchung dieses Produktes ist im Gange.

Zur Darstellung der Porphyrine wurde wie folgt verfahren. Je 0,75 g des krystallisierten Phyllocyanins wurden im Autoklaven mit 35 ccm 10% alkoholischem KOH übergossen und 3 Stunden lang bei 200° erwärmt. Der rotbraune Inhalt des Autoklaven wurde mit Essigsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Eine ziemlich große Menge brauner Flocken blieb ungelöst. Die ätherische Lösung wurde nun mit $^1/_2$%iger Salzsäure extrahiert, wobei 1820 ccm verbraucht wurden, dann mit 1% HCl, wobei 1000 ccm zur Anwendung kamen, sodann mit 2% HCl (800 ccm) und 3% HCl (1000 ccm), und endlich mit 5% HCl (520 ccm). Am leichtesten wurde der am stärksten basische Bestandteil herausgelöst, die 1%ige Säure färbte sich nur träge, trotzdem wurde eine verhältnismäßig so bedeutende Salzsäuremenge angewandt, da in dieser Fraktion die Hauptmenge des Phylloporphyrins α zu erwarten war.

Die Lösung in $^1/_2$%iger Salzsäure wurde zunächst 2mal mit je 200 ccm Äther durchgespült, dann mit Natriumacetat versetzt und mit Äther extrahiert. Der ätherischen Lösung, wurde durch $^1/_4$%ige Salzsäure die größte Menge des Farb-

stoffs entzogen, wobei 3 l Säure verbraucht wurden. Die rotviolette Lösung in $^1/_4$ %iger Säure wurde mit Natriumacetat versetzt und mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung, nach dem Waschen mit Wasser bis zum Verschwinden der sauren Reaktion, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und stark konzentriert. Während des Eindampfens und dann beim Erkalten der Lösung schieden sich prächtige rote Nadeln ab, die nach dem Abfiltrieren und Trocknen aus 96%igem Alkohol umkrystallisiert wurden. Das erhaltene Produkt wurde nun mit dem von Marchlewski und Robel rein dargestelltem β-Phylloporphyrin verglichen. Es zeigte sich eine vollkommene Übereinstimmung in bezug auf das spektroskopische Verhalten der neutralen und sauren Lösungen, sowie auch in bezug auf Löslichkeitsverhältnisse, Krystallform und dergleichen.

Die weniger basischen Farbstoffe wurden nicht näher untersucht mit Ausnahme desjenigen, der durch 1%ige Salzsäure entzogen wurde. Das Porphyrin wurde zunächst auf übliche Art in Äther übergeführt und sodann die ätherische Lösung mit $^3/_4$ % HCl extrahiert. Der im Äther zurückbleibende Farbstoff zeigte das Spektrum des α-Phylloporphyrins. Die Menge dieses Porphyrins tritt jedoch im Vergleich mit der des stärker basischen stark zurück. Während aus je 0,75 g Phyllocyanin 0,09 g des krystallisierten β-Phylloporphyrins erhalten wurden (was in den Mutterlaugen verblieb, läßt sich etwa auf den zehnten Teil dieser Menge schätzen), war die Menge des α-Phylloporphyrins so gering, daß sie nicht zur Wägung gebracht werden konnte.

Dieses Resultat ist auch von einigem historischen Interesse. Schunck hatte nämlich sein Phylloporphyrin zum ersten Male aus dem Phyllocyanin durch die Wirkung schmelzenden Kalihydrats gewonnen. Im Lichte der jetzigen Untersuchungen erscheint es höchst wahrscheinlich, daß er das β-Phylloporphyrin entdeckte, das α-Phylloporphyrin aber nicht besaß. Aus den Angaben Schuncks über die Eigenschaften seiner Substanz läßt sich allerdings eine Bestätigung dieser Vermutung nicht unmittelbar folgern, bezeichnend ist es aber, daß seine Zeichnung des Phylloporphyrinspektrums, besonders in bezug auf den weniger stark gebrochenen Teil, richtiger ist als die der späteren Autoren. Im Orange findet man dort nur ein starkes Band

verzeichnet, keine zwei Bänder von annähernd gleicher Intensität, und das im β-Porphyrinspektrum wirklich vorhandene Bändchen von den Wellenlängen λ 623,0—618,3 konnte von Schunck infolge der äußerst geringen Intensität desselben leicht übersehen werden. Das α-Phylloporphyrin wurde in Schuncks Laboratorium zum ersten Male erhalten und näher untersucht, als Marchlewski das Phyllotaonin der Wirkung von Alkalien bei hohen Temperaturen aussetzte.

Ein ähnliches Resultat wie Phyllocyanin ergab auch Phylloxanthin. Wie in einer demnächst folgenden Abhandlung ausführlich gezeigt werden soll, ist Phylloxanthin in der Hauptsache identisch mit dem Allochlorophyllan von Malarski und Marchlewski[1]), das später von letzterem mit Marszalek[2]) ausführlicher untersucht wurde. Die Identität beider Substanzen hörte jedoch auf, wenn bei der Darstellung des Phylloxanthins die Wirkung der Salzsäure von allzu langer Dauer war. Die Spaltungsprodukte des Phylloxanthins und Allochlorophyllans unter dem Einfluß von Alkalien, die kalt angewandt wurden, sind daher ebenfalls identisch. Sie erhielten früher den Namen Allochlorophyllansäuren. Zu ihrer Darstellung aus dem Rohchlorophyllan wurde die ätherische Lösung benutzt, die zurückblieb, nachdem die ätherische Lösung des Chlorophyllans mit konzentrierter Salzsäure kurze Zeit unter Kühlung geschüttelt wurde. Je nach der Menge des Allochlorophyllans, das im Rohchlorophyllan vorlag, muß die Methode der Reindarstellung des Phylloxanthins (Allochlorophyllans) etwas modifiziert werden. Ist die Menge gering, so genügt es, die Lösung von 2 g Rohchlorophyllan in 1 l Äther einmal mit 200 ccm konzentrierter Salzsäure unter Kühlung durchzuschütteln. Die über der Salzsäure stehende Ätherschicht zeigt dann nahezu das reine Allochlorophyllanspektrum. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark konzentriert. Zusatz von dem mehrfachen Volumen 96%igen Alkohols fällt das Phylloxanthin in schwarzen Flocken aus, die auf dem Filter tüchtig mit Alkohol gewaschen werden. Das Präparat wird im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet

---

[1]) Diese Zeitschr. 21, 529, 1909.

[2]) Diese Zeitschr. 35, 428, 1911.

und verseift. Hierzu wurde auf je 1 g Phylloxanthin (Allochlorophyllan) 50 ccm 10 %ige alkoholische KOH-Lösung verwendet. Die Lösung verblieb bei gewöhnlicher Temperatur 24 Stunden lang, wurde dann mit 150 ccm Wasser versetzt und mit 3 Portionen von je 300 ccm Äther extrahiert. Die wässerig-alkoholische Lösung wurde sodann mit Salzsäure schwach angesäuert und mit Äther erschöpft. Die nelkenrote Lösung wurde von den ungelösten schwarz-braunen Flocken abfiltriert und nach dem Waschen mit Wasser zur Trockne eingedampft. Es wurden so die Allochlorophyllansäuren erhalten. Je 0,75 g derselben wurde nun mit 35 ccm 10 % alkoh. KOH im Autoklaven bei 200° 3 Stunden lang erwärmt. Die braune Lösung, in der eine Menge ungelöster rot-brauner Körner suspendiert waren, wurde im Scheidetrichter nach Zusatz von Wasser mit Essigsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde weiter, wie beim Phyllocyanin beschrieben, verarbeitet. Das Endresultat war die Isolierung von β-Phylloporphyrin in krystallinischer Form. Außerdem wurden weniger basische Produkte gebildet, die nicht näher untersucht wurden. Was das α-Phylloporphyrin anbelangt, so ließ sich dasselbe nicht definitiv nachweisen. Es scheint in Spuren gebildet zu werden, aber immer war es von einer nach den jetzt bekannten Methoden nicht zu trennenden Verunreinigung begleitet, die das Spektrum im stärker gebrochenen Teil beeinträchtigte.

Die obige Untersuchung zeigt, daß das Allochlorophyllan, also auch Allochlorophyll, dasselbe Porphyrin liefern kann wie Neochlorophyllan bzw. Neochlorophyll, nämlich das β-Phylloporphyrin. Der farbstoffbildende Komplex, der das β-Phylloporphyrin liefert, ist also in beiden Körpern vorhanden. Die früher geäußerte gegenteilige Ansicht wurde dadurch veranlaßt, daß zu jener Zeit eine Methode zur Reindarstellung des β-Phylloporphyrins unbekannt war und daher das aus dem Allochlorophyllan isolierte Porphyrin nicht identifiziert werden konnte.

Bei den obigen Versuchen war uns Herr Dr. J. Robel sehr behilflich, wofür wir ihm unseren besten Dank aussagen.

Über die Abtrennung der Peroxydase von der Katalase.

Von

A. Kasanski.

(Aus dem Pflanzenphysiologischen Institut der Universität zu Moskau.)

(Eingegangen am 31. Dezember 1911.)

Die Fähigkeit der Säfte der Tier- und Pflanzenorganismen, auf Wasserstoffsuperoxyd zu wirken, es unter Bildung von aktivem und inertem Sauerstoff zu zerlegen, sowie die fermentative Natur dieses Zerlegungsprozesses, sind schon seit langem bekannt.

Ursprünglich schrieb man die Fähigkeit der Säfte, Wasserstoffsuperoxyd zu aktivieren, der Diastase zu. Später führte man die aktivierende Wirkung, sowie die Eigenschaft, Wasserstoffsuperoxyd unter Ausscheiden inerten Sauerstoffes zu zerlegen, auf ein und dasselbe Ferment zurück, bis Tatsachen bekannt wurden, die dieser Annahme widersprachen. Es wurden nämlich einige Säfte entdeckt, die aus dem Wasserstoffsuperoxyd nur inerten Sauerstoff frei machten, ohne das Wasserstoffsuperoxyd zu aktivieren. Schönbein wußte schon, daß Hefe, die Wasserstoffsuperoxyd unter Abscheidung von inertem Sauerstoff zerlegt, keine Reaktion mit Wasserstoffsuperoxyd und Guajac-Harz gibt. Es wurde gefunden, daß die aktivierenden Eigenschaften und die Fähigkeit, inerten Sauerstoff aus dem Wasserstoffsuperoxyd abzuscheiden, in vielen Fällen einander nicht parallel gehen (Lepinois, Compt. rend. 1899). Man war daher gezwungen, die Existenz zweier Fermente zuzulassen. Linossier (1898) nannte das Ferment, das Wasserstoffsuperoxyd aktiviert, Peroxydase. Loew benannte das Ferment, das inerten Sauerstoff aus Wasserstoffsuperoxyd abscheidet und das er aus Tabak erhalten hatte, Katalase (U. S. Depart. of Agricultur Rep. Nr. 68). Die Arbeiten von Chodat und Bach (Bach und Chodat, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 35, 1275, 1902; ibid. 2466; ibid. 3943; 36, 600, 1903; ibid. 606; ibid. 1756; 37, 36, 1904; ibid. 1342; ibid. 2434; Biochem. Centralbl. 1, 417, 1903; Arch. des sc. ph. et nat. 27, 477, 1904; Bach, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 37, 3785, 1904; 38, 1878, 1905; 39, 1664, 1906; ibid. 1669; ibid. 1670) zeigten die wichtige

Rolle der Peroxydase bei Oxydationsprozessen, die in Pflanzenorganismen vorgehen; die Arbeiten anderer Autoren (Battelli und Stern, diese Zeitschr. 13, 44, 1908, u. a.) sind der Aufklärung der Wirkung der Peroxydase in den Tierorganismen gewidmet gewesen. Sehr oft beobachtet man die gleichzeitige Anwesenheit der Peroxydase und der Katalase in Säften verschiedener Pflanzenorganismen. Gerade diesem Umstande sind die Einwendungen gegen die Peroxydtheorie bei der Oxydation in Organismen zuzuschreiben. Es wurde nämlich darauf hingewiesen (Loew, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 36, 248, 1902), daß peroxydartige Verbindungen den Organismen nicht als Quellen des aktiven Sauerstoffes dienen können, und zwar wegen ihrer schnellen Zerstörung durch die Katalase, die sich gleichzeitig mit der Peroxydase in den Zellen vorfindet (Bach und Chodat, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 36, 1756, 1903). Bach und Chodat entdeckten, daß zusammengesetzte Peroxyde (Äthylhydroperoxyd) von der Katalase nicht zerstört werden können. Als Bach die Oxydation des Pyrogallols durch das System — Peroxydase + Wasserstoffsuperoxyd in Anwesenheit der Katalase untersuchte, entdeckte er, daß die Katalase in diesem Falle nicht auf Wasserstoffsuperoxyd wirkt, und sprach die Vermutung aus, daß die Katalase „durch Pyrogallol außer Tätigkeit gesetzt wird" (Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 38, 1878, 1905). Andere Verfasser (Loeb, diese Zeitschr. 13, 1908, Ostwald, diese Zeitschr. 10, 1908) sprachen sich für das bekannte Gleichgewicht im angegebenen System aus, wobei das Wasserstoffsuperoxyd zwischen zwei Enzymen sich verteilen muß.

Wenn wir die gewöhnliche Methode (die Fällung des Saftes oder des Wasserauszuges durch Alkohol) zur Darstellung der Fermente anwenden, so besitzen in den meisten Fällen die erhaltenen Präparate alle möglichen verschiedenen Wirkungen, da man in ihnen beinahe alle Fermente nachweisen kann, die im ursprünglichen Objekte vorhanden waren. Selbstverständlich ist die Untersuchung einzelner Fermente in solchen Präparaten etwas erschwert. Besondere Schwierigkeiten machte beim Studium der durch die Peroxydase geleisteten Arbeit die gleichzeitige Anwesenheit der Katalase. Zur Reindarstellung der Peroxydase, frei von allen anderen Fermenten, geben Bach und Chodat ihre Methode an, die sich auf eine wiederholte Bearbeitung mit Alkohol gründet, der alle Fermente mit Ausnahme der Peroxydase vernichtet. Doch ist diese Methode nur bei solchen Objekten anwendbar, die ein bedeutendes Quantum Peroxydase enthalten. In den Fällen aber, wo nur eine kleine Menge Peroxydase zugegen ist, kann eine wiederholte Bearbeitung mit Alkohol nicht angewandt werden wegen der gleichzeitigen Zerstörung der Peroxydase. Zur Abtrennung der Peroxydase von der Katalase gebrauchten Battelli und Stern (diese Zeitschr. 13, 1908) auch andere Mittel (die Wirkung höherer Temperaturen, Wirkung der Säuren und Alkalien); sie haben jedoch damit nicht die erwünschten Resultate erzielt.

Bei meinen Versuchen über die Atmung junger Keimlinge von verschiedenen Pflanzen machte ich die Beobachtung, daß

die Zerlegung des Wasserstoffsuperoxyds unter der Wirkung zerriebener Objekte mit der Ausscheidung des Sauerstoffes sich bedeutend verminderte, wenn vorübergehend Pyrogallol zugegeben war. Diese Eigenschaft des Pyrogallols benutzte ich, um Peroxydasepräparate herzustellen, die keine Katalase enthielten. Die ersten Versuche machte ich mit Hanfkeimlingen. Bei unmittelbarer Fällung des Saftes 8tägiger Keimlinge durch Alkohol erhielt ich Präparate, die Wasserstoffsuperoxyd stark zerlegten unter Ausscheidung von inertem Sauerstoff. (In den ersten Stadien des Keimens ist Hanf reich an Katalase.) Beim Zufügen einer starken (20%igen) Pyrogallollösung zu dem klaren filtrierten Safte entstand ein reichlicher Niederschlag, hauptsächlich aus Eiweißstoffen bestehend. Der abfiltrierte Niederschlag wurde auf dem Filter erst mit Pyrogallollösung, dann mit Alkohol und Äther gewaschen. Er ist in Wasser unlöslich, ziemlich hygroskopisch, außerordentlich leicht mit Wasser durchtränkbar. Im Wasser suspendiert, wirkt er nicht auf Wasserstoffsuperoxyd unter Ausscheidung von Sauerstoff, enthält daher auch keine Peroxydase. Das Filtrat wurde mit 4 Volumen Alkohol gefällt. Der neue Niederschlag wurde mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Das so erhaltene Präparat stellt ein weißes, hygroskopisches Pulver dar, das im Wasser leicht löslich ist. Die Lösung dieses Präparats gibt eine Peroxydasereaktion, enthält aber keine Katalase. Ähnliche Versuche wurden mit Hanfkeimlingen verschiedenen Alters ausgeführt; alle gaben dieselben Resultate.

Zur Bestimmung der Pyrogallolkonzentration, die zu vollständiger Entfernung der Katalase sowohl wie auch der fremden verunreinigenden Stoffe notwendig ist, wurde folgender Versuch gemacht:

Der Saft, der von 8tägigen Hanfkeimlingen erhalten worden war (das Öl wurde durch Zentrifugieren entfernt), wurde von suspendierten Teilchen abfiltriert und in 5 Portionen zu je 50 ccm abgeteilt. Zu jeder Portion wurden verschiedene Mengen Pyrogallol hinzugefügt, die einer Konzentration von 1%, 2%, 3%, 4% und 5% entsprachen. Nach Verlauf von 24 Stunden wurde der entstandene Niederschlag in allen Portionen abfiltriert und das Filtrat untersucht. Die Resultate sind in folgender Tabelle verzeichnet:

			Reaktion auf Katalase mit H_2O_2	Veränderung des Filtrats beim Kochen	Veränderung d. Filtrats nach Hinzufügung der 20%igen Pyrogallollösung
I	50 ccm Saft + 2,5 g $C_6H_3(OH)_3$	5%	—	bleibt durchsichtig	durchsichtig
II	50 „ „ + 2,0 g „	4%	—	schwache Trübung	schwache Trübung
III	50 „ „ + 1,5 g „	3%	—	Niederschlag	Niederschlag
VI	50 „ „ + 1,0 g „	2%	—	Niederschlag	Niederschlag
V	50 „ „ + 0,5 g „	1%	+	Niederschlag	Niederschlag

Aus diesen Versuchen können wir den Schluß ziehen, daß zur Vernichtung der Katalase im Saft von Hanfkeimlingen die 2%ige Pyrogallolkonzentration genügend ist; um jedoch eine möglichst vollkommene Befreiung der Peroxydase von fremden Stoffen zu erzielen, sind 4 bis 5% Pyrogallol notwendig.

Pyrogallol in einer Konzentration von 5% fällt 12,05% aller im Safte der Hanfkeimlinge gelösten Stoffe; in einer Konzentration von 4%: 8,03%; in einer Konzentration von 2%: 6,25%. Außerdem ist der bei Konzentration von 4 bis 5% Pyrogallol erzielte Niederschlag leicht zu filtrieren, was selbstverständlich einen großen Vorteil gewährt, während die bei schwächeren Pyrogallolkonzentrationen erzielten Niederschläge kolloidal sind und das Filtrieren außerordentlich erschweren.

Die Niederschläge aller fünf Portionen wurden mit Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen und getrocknet. Bei der Untersuchung ihrer Wirkung auf Wasserstoffsuperoxyd zeigte sich nur in der letzten Portion, die 1% Pyrogallol enthielt, die Anwesenheit von Katalase. Die Katalase dieses Niederschlages wird beim Kochen mit Wasser und bei einer Behandlung mit einer 20%igen Pyrogallollösung zerstört. (Der Niederschlag wird für kurze Zeit in der Pyrogallollösung gelassen, dann wird Wasserstoffsuperoxyd hinzugefügt.) Das Trocknen des Niederschlages schwächt die darin enthaltene Katalase außerordentlich. In Anbetracht der durch Pyrogallol bewirkten Vernichtung der Eigenschaft des Niederschlages, aus Wasserstoffsuperoxyd inerten Sauerstoff auszuscheiden, lag die Vermutung nahe, daß bei Anwendung einer schwächeren Konzentration des Pyrogallols ein Niederschlag erhalten werden könnte, der Wasserstoffsuperoxyd energischer zerlegt. Diese Annahme bestätigte sich in der Tat bei folgendem Versuche: Der Saft von 9tägigen

Hanfkeimlingen wurde in Kölbchen zu je 20 ccm verteilt; nach Hinzufügung von verschiedenen Mengen Pyrogallol wurden die Kölbchen über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tage wurde der Niederschlag abfiltriert und die Wirkung des Filtrates sowie auch die des Niederschlages, der vorher mit Pyrogallollösung entsprechender Konzentration gewaschen wurde, auf Wasserstoffsuperoxyd untersucht. Es wurden je 3 ccm Wasserstoffsuperoxyd und 3 ccm des Filtrats in die Röhrchen gefüllt. Die erhaltenen Resultate sind aus folgender Tabelle ersichtlich.

	Konzentration des Pyrogallols in %	Die Höhe des Schaumes in mm
I.	0,0	58
II.	0,1	38
III.	0,3	19
IV.	0,5	7
V.	1,0	3
VI.	2,0	—

Diese von Palladin angegebene Methode der Bestimmung der Katalase kann gewiß keine genauen Resultate geben; sie gibt aber die Möglichkeit, ein annäherndes Urteil über ihren Gehalt zu gewinnen. Die Niederschläge wurden abfiltriert und auf dem Filter mit Pyrogallollösung entsprechender Konzentration gewaschen, dann in Wasser suspendiert, und gleich darauf wurde Wasserstoffsuperoxyd hinzugefügt. Die Entwicklung von Sauerstoff ist sehr groß; die Flüssigkeit scheint zu sieden, und man kann beobachten, daß die Wirkung des Niederschlages parallel der Wirkung der abfiltrierten Flüssigkeit ist. Die stärkste Zerlegung des Wasserstoffsuperoxyds ist beim Gebrauche von 0,1 % Pyrogallol zu beobachten; bei Erhöhung der Konzentration des Pyrogallols vermindert sich im Niederschlage der Gehalt von Katalase, und der Niederschlag von einer 2 %igen Pyrogallollösung enthält keine Katalase mehr. Der Niederschlag, der die größte Wirkung auf Wasserstoffsuperoxyd ausübt, wird aus Ochsenleber erhalten, wenn man eine Fällung des Chloroformwasserauszuges mit 0,5 % Pyrogallol anwendet. Wahrscheinlich beruht die Wirkung der Niederschläge, Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen, auf einer Absorption der Katalase durch den Eiweißniederschlag. Das absorbierte Ferment wird durch Pyrogallol

dann vernichtet, wenn seine Konzentration 1 °/₀ übersteigt. Diese Vermutung wird beim Studium der Pyrogallolwirkung bei Katalasepräparaten aus der Leber bestätigt. (Das Präparat ward durch Fällung des Lebersaftes mit schwefelsaurem Ammonium, Auflösen des entstandenen Niederschlages in Wasser und nochmalige Fällung mit Alkohol erzielt.) Die Lösung dieses Präparats verliert bei Behandlung mit 0,5 °/₀iger Pyrogallollösung die Fähigkeit, Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen.

Zur Trennung der Katalase vom Niederschlage wurde das Auflösen in Wasser, in 10 °/₀iger NaCl-Lösung, in 1 °/₀iger Na_2CO_3-Lösung, in 0,1 °/₀iger Na_2CO_3-Lösung und in Glycerin angewendet; es wurden jedoch stets negative Resultate erhalten. Die Niederschläge sowie auch die Katalase lösten sich nicht merklich auf. Der Niederschlag behält seine Eigenschaften auch nach der Behandlung mit diesen Lösungsmitteln bei. Die Anwendung von Glycerin gab die Möglichkeit, die Niederschläge lange Zeit fast ohne Veränderungen aufzubewahren; beim Trocknen aber oder beim Aufschwemmen im Wasser verlieren die Niederschläge sehr schnell ihre Fähigkeit, Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen. Die beschriebene Methode wurde auch für andere Objekte (Keimlinge von Gerste, Weizen, Kohlblätter, Wurzeln von Rettich und Meerrettich) angewandt, immer mit demselben Resultate.

Eine vorübergehende Behandlung durch Pyrogallol befreit die Peroxydase nicht nur von der Katalase, sondern auch von einigen fremden Stoffen, was aus folgendem ersichtlich ist: Fällt man 100 ccm Saft aus Hanfkeimlingen, der 4,48 °/₀ aufgelöster Stoffe enthielt, direkt mit Alkohol, so erhält man 1,33 g Niederschlag; bei Fällung der gleichen Portion mit Pyrogallol entstehen nur 0,54 g; wurde endlich die gleiche Menge Saft, die vorübergehend mit Pyrogallol behandelt war, mit Alkohol gefällt, so wog der erhaltene Niederschlag 0,63 g. Das Gewicht dieser Niederschläge, in Prozenten berechnet auf alle im Safte gelösten Stoffe, ergibt folgende Zahlen: der Niederschlag von Alkohol 29,64 °/₀; der Niederschlag von Pyrogallol 12,05 °/₀; der Niederschlag von Alkohol nach Bearbeitung mit Pyrogallol 14,06 °/₀. Pyrogallol fällt demnach den Saft nicht aus, der vorübergehend mit Alkohol behandelt worden war. Im ge-

kochten Safte, der von koagulierten Eiweißstoffen abfiltriert war, bringt Pyrogallol eine kleine Trübung hervor, aber es fällt in sehr beträchtlicher Menge ein Niederschlag aus.

Nach Bachs Behauptung schädigt Pyrogallol die Peroxydase absolut nicht; meine Versuche haben dies bestätigt.

Stellt man sich Präparate durch zweimalige Fällung mittels Alkohol dar, so kann man die schädliche Wirkung des Alkohols auf die Peroxydase der Keimlinge beobachten, trotzdem die Dauer der Einwirkung nur kurz war; die Bearbeitung durch Pyrogallol ermöglicht es, eine Fällung durch Alkohol zu vermeiden, indem dadurch eine gewisse Reinigung des Präparats erzielt wird. Infolgedessen gibt eine Fällung der Peroxydase mit schwefelsaurem Ammonium nach der Behandlung mit Pyrogallol mehr aktive Präparate.

Die Anwendung von Pyrogallol ermöglicht es ferner, oxygenasenfreie Präparate zu erhalten, da die Oxygenasen bei der Oxydation des Pyrogallols verbraucht werden.

Der Meerrettichsaft enthält wenig aufgelöste Eiweißstoffe und Katalase. Bei seiner Behandlung mit Pyrogallol erhält man einen geringen Niederschlag (von 0,16 bis 0,3 g auf 100 ccm Saft). Das Filtrat enthält keine Katalase. Zur weiteren Reinigung wurde Alkohol angewandt, in einer Konzentration bis zu 40% (Bach und Chodat wiesen nach, daß die Peroxydase in 40% Alkohol leicht löslich ist). Dabei fällt ein Niederschlag (auf 100 ccm Saft bis 0,3 g), der nach dem Trocknen im Wasser schwer löslich ist und eine schwache Peroxydasereaktion gibt. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlags wurde der Gehalt des Filtrates an Alkohol bis auf das vierfache des ursprünglichen Volumens gebracht; der ausfallende Niederschlag, der nach Trennung von der Flüssigkeit sehr zäh ist, wurde in einer kleinen Menge Wasser gelöst; dann wurde eine neue Fällung mit Alkohol ausgeführt. Die Präparate, die durch diese Behandlung erhalten wurden, aktivieren Wasserstoffsuperoxyd, indem die Anwesenheit von Katalase nicht nachgewiesen werden konnte. Aus 100 ccm Saft werden 2 bis 3 g Präparat erhalten. Es ist notwendig, darauf hinzuweisen, daß in diesem Falle das Präparat noch ziemlich mit gummiartigen Substanzen verunreinigt bleibt, deren Abtrennung sich sehr schwierig gestaltet.

Wenn man Meerrettich mit Lebersaft vermischt und dieses Gemisch mit Pyrogallol behandelt, so wird ein absolut katalasefreies Peroxydasepräparat erhalten, trotzdem dieses Gemisch vor der Behandlung mit Pyrogallol Wasserstoffsuperoxyd energisch zerlegte. (Der Gehalt an Katalase ist in der Leber so groß, daß zu ihrer vollständigen Vernichtung im Lebersafte eine Pyrogallolkonzentration von mehr als 5°/₀ notwendig ist.)

Bei Behandlung des Saftes der Gerstenkeimlinge mit Pyrogallol enthielten die erhaltenen Präparate außer Peroxydase noch Diastase. Der Kontrollversuch, in dem eine einfache Fällung des Saftes mit Alkohol angewandt wurde, zeigte, daß die Diastasewirkung in den Pyrogallolpräparaten um $^1/_3$ geschwächt wird. Beim Versuche, die Diastase von der Peroxydase mit Tannin zu trennen, wurde beobachtet, daß in diesem Falle auch die Peroxydase teilweise mitgefällt wurde; deswegen ist die letztere Methode völlig unbrauchbar. Bei Anwendung höherer Pyrogallolkonzentration gelingt es nicht, die diastatische Wirkung der Präparate zu vernichten. Gleiche negative Resultate erhielt ich auch mit trockenem Malz und mit Diastasepräparaten von Merck.

Wird Hefe mit einer 5°/₀igen Pyrogallollösung behandelt, so wird ihre Katalase vernichtet, das Invertin aber wird erhalten und kann aus der Pyrogallollösung abgetrennt werden. Hefe, die mit Pyrogallol behandelt wird, vergärt Zucker nicht mehr.

Der Saft von Sonnenblumenkeimlingen enthält viel Katalase und gibt eine schöne Reaktion mit Gujac-Harz; die Reaktion tritt merklich schneller ein, wenn man Wasserstoffsuperoxyd zufügt, was auf die gleichzeitige Anwesenheit von Oxydase und Peroxydase hindeutet.

Nach der Pyrogallolbehandlung zeigt das Filtrat eine sehr gute Peroxydasereaktion, doch nach der Fällung mit Alkohol wird die Peroxydase ganz vernichtet. Auch bei einfacher Fällung mit Alkohol gelang es nicht, die Peroxydase zu erhalten. Wahrscheinlich hat Alkohol eine besonders starke schädliche Wirkung auf die Peroxydase von Sonnenblumenkeimlingen. Darauf deutet auch folgende Beobachtung hin: Sonnenblumenkeimlinge wurden 3 Stunden in Alkohol gehalten, dann wurden sie bei Zimmertemperatur getrocknet und am nächsten Tage

zerrieben. In der zerriebenen Masse war die Katalasereaktion noch vorhanden, doch war die Reaktion auf die Peroxydase verschwunden.

Wenn man Pyrogallol anwendet, um katalasefreie Peroxydasepräparate zu erhalten, kann man eine Filtrierung des Saftes vermeiden: in manchen Fällen wird eine Filtrierung durch die Anwesenheit von Öl (Hanf-, Sonnenblumenkeimlinge) erschwert. Nach der Behandlung mit Pyrogallol ist die Filtrierung des Saftes sehr erleichtert.

Auf Grund meiner Versuche ist eine Pyrogallolbehandlung in all' den Fällen zu empfehlen, wo es gilt, Peroxydasepräparate darzustellen, die gar keine Katalase enthalten sollen.

Über die Reaktionen zwischen Toxinen und Antitoxinen.

Von

Martin Jacoby.

(Aus dem biochemischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit in Berlin.)

(Eingegangen am 25. Januar 1912.)

In mehreren Mitteilungen[1]) wurde über den Einfluß des Schüttelns auf Komplemente und Fermente in Hinsicht auf die Beziehung der eigentlichen Enzymfunktion zum Serumbindungsvermögen berichtet. Dabei wurde bereits darauf hingewiesen, daß es von Interesse sein würde, zu prüfen, ob Toxine im engeren Sinne sich ähnlich wie die Fermentantigene verhalten würden. Ich habe diese Frage zunächst für das Ricin-Agglutinin untersucht.

Zu den Versuchen diente ein Mercksches Ricinpräparat, das ich schon über 10 Jahre besitze und dessen Agglutinationskraft noch immer recht gut ist. Stets wurden frische Lösungen benutzt, die mit steriler 0,85%iger Kochsalzlösung hergestellt wurden. Als Blutkörperchen wurden mehrfach gewaschene, ebenfalls stets frisch hergestellte Kaninchenblutkörperchen-Aufschwemmungen (5%) verwandt. Die gleichen Verdünnungen wurden, wie üblich, durch Hinzufügen von Kochsalzlösung erzielt. Als Serum wurde Serum von Kaninchen benutzt, die mit steigenden Dosen desselben Ricinpräparates während mehrerer Monate vorbehandelt waren. Das Blut wurde den immunisierten Tieren 2 Tage vor dem Versuch aus der Ohrvene entnommen und zum Absetzen des Serums in den Eisschrank gebracht. Geschüttelt wurde 2 Stunden bei ca. 37°, wobei regelmäßig die geschüttelte Probe trüber war als die Kontrolle, Es wäre noch festzustellen, ob man die Trübung durch

[1]) Jacoby und Schütze, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 48 und Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 4, H. 6, 1910. — Jacoby, diese Zeitschr. 34, H. 5 u. 6, 1911; vgl. auch Minami, dieses Heft. — Die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche wurden bereits in der Physiologischen Gesellschaft (20. X. 1911) erwähnt, Med. Klinik 1911, Nr. 47.

Zentrifugieren trennen und das Verhalten der vom Niederschlag befreiten Lösung besonders untersuchen kann.

Nunmehr gebe ich einige Versuchsbeispiele wieder:

1. 0,9 mg Schüttelricin ist die kleinste, komplett agglutinierende Dosis,
0,7 „ Kontrollricin „ „ „ „ „ „
0,15 ccm Serum neutralisiert vollständig 1 mg Schüttelricin,
0,25 „ „ „ „ 1 „ Kontrollricin,
1 „ „ „ 7,3 Dosen Schüttelricin,
1 „ „ „ 5,6 „ Kontrollricin.

2. 0,8 mg Schüttelricin ist die kleinste, komplett agglutinierende Dosis,
0,6 „ Kontrollricin „ „ „ „ „ „
0,2 ccm Serum neutralisiert vollständig 2 mg Schüttelricin,
0,2 „ „ „ „ 1 „ Kontrollricin,
1 „ „ „ 12,5 Dosen Schüttelricin,
1 „ „ „ 8,3 „ Kontrollricin.

3. 0,6 mg Schüttelricin ist die kleinste, komplett agglutinierende Dosis,
0,4 „ Kontrollricin „ „ „ „ „ „
0,25 ccm Serum neutralisiert vollständig 2 mg Schüttelricin,
0,25 „ „ „ „ 1 „ Kontrollricin,
1 „ „ „ 13,3 Dosen Schüttelricin,
1 „ „ „ 10 „ Kontrollricin.

Aus diesen Versuchen, denen noch eine Reihe in gleichem Sinne ausgefallener Protokolle an die Seite gestellt werden könnte, geht mit Sicherheit hervor, daß durch das Schütteln sowohl die agglutinierende Wirkung des Ricins wie seine Fähigkeit, durch Antiricin-Serum neutralisiert zu werden, vermindert wird. Die größere Abnahme des Serumbindungsvermögens als der agglutinierenden Funktion ist zwar auch hier zu konstatieren, jedoch ist die Inkongruenz der Beeinflußbarkeit der beiden Antigenfunktionen viel unbedeutender als bei den Enzymen. Es wäre nun noch zu untersuchen, ob durch das Schütteln die toxische und die agglutinierende Wirkung des Ricins in bezug auf Giftwirkung und Serumbindung verschieden beeinflußt werden.

Über die Reaktionen zwischen Fermenten und Antifermenten.

Von

D. Minami (Tokio).

(Aus dem biochemischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit in Berlin.)

(Eingegangen am 25. Januar 1912.)

Vor einiger Zeit hat Jacoby[1]) gefunden, daß beim Schütteln die Eigenschaft von Labpräparaten, durch Serum inaktiviert zu werden, stärker abnimmt als die Fermentwirkung, und hat gleich darauf hingewiesen, daß der Befund mit den zahlreichen Arbeiten Ehrlichs und seiner Schüler in Einklang steht, die die Existenz von Antigenderivaten wahrscheinlich machten. Von besonderem Interesse war es, daß das Verfahren es ermöglichte, das Enzympräparat so zu beeinflussen, daß im Sinne der Ehrlichschen Auffassung und Nomenklatur eine relative Verminderung der Zymoide erreicht wurde. Es erschien nunmehr wünschenswert zu untersuchen, ob mit der gleichen Methode auch bei anderen Enzymen Ähnliches zu beobachten ist, und sodann die auf diesem Wege erhaltenen Resultate mit den Ergebnissen einer anderen Methode zu vergleichen.

Zur Untersuchung gelangte Trypsin, Pepsin und Lab. Beim Trypsin und Pepsin wurde der Einfluß des Schüttelns und der Temperatur, beim Lab die Veränderung geprüft, die durch Wasserstoffsuperoxyd im Verhältnis der beiden Enzymfunktionen der eigentlichen Fermentwirkung und der Inaktivierbarkeit durch Serum bewirkt wird.

I.

Trypsin wurde nach Groß-Fuld bestimmt. Die Caseinlösung wurde nach den Fuldschen Vorschriften hergestellt. 0,1 g Casein wurde unter Erwärmung in 10 ccm $^n/_{10}$-NaOH gelöst, die Lösung mit $^n/_{10}$-HCl (etwa 7,5 ccm) gegen Lackmus neutralisiert und mit 85°/$_0$iger Kochsalzlösung auf 100 ccm gebracht.

---

[1]) Diese Zeitschr. 34, 485, 1911.

Trypsinlösung: Pankreatin activum wurde mit einer physiologischen Kochsalzlösung auf 1% gelöst und vor dem Gebrauch weiter mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Versuchsanordnung: In eine Reihe von Reagensgläsern wurde in absteigenden Mengen die Pankreatinlösung eingefüllt und mit physiologischer Kochsalzlösung auf gleiches Volumen aufgefüllt.

Dazu fügt man je 2 ccm der Caseinlösung. Nach 1stündiger Verdauung im Brutschrank wurden in alle Röhrchen 3 Tropfen 5%iger Essigsäure (Essigsäure 5 ccm, Alkohol 45 ccm, Wasser 50 ccm) getropft. In denjenigen Röhrchen, in denen das Casein bereits verdaut ist, tritt keine Trübung ein, während in den anderen, in denen noch unverdautes Casein sich befindet, mehr oder weniger deutliche Trübung zu erkennen ist.

Unser Trypsinpräparat hatte eine solche Wirksamkeit, daß 0,0004 g 2 ccm der 1%igen Caseinlösung in 1 Stunde bei 38° vollständig verdauten; das für alle Versuche benutzte Pferdeserum war so wirksam, daß 0,04 ccm 2 mg des Trypsinpräparates neutralisierten. In den Tabellen bedeutet + völlige Verdauung (keine Trübung), ± fast völlige Verdauung (minimale Opalescenz), — unvollständige Verdauung (Trübung).

A. Schüttelversuche mit Trypsin.

2‰ige Trypsinlösung wurde je 30 und 60 Minuten bei 37° geschüttelt, während Kontrollösungen die gleiche Zeit ungeschüttelt in den Brutschrank gebracht wurden.

Von der 30 Minuten geschüttelten Lösung waren 0,4 ccm einer 2‰igen Lösung, also 0,0008 g Trypsin, die kleinste verdauende Dosis.

Von der Kontrolle 0,6 ccm einer 1‰igen Lösung, also 0,0006 g

0,5 ccm (1:50) Serum neutralisierten 2 ccm Schütteltrypsin (2‰ig), also 5 Dosen, oder

1 ccm Serum 500 verdauende Dosen des Schütteltrypsins.

0,3 ccm (1:10) Serum neutralisierten 1 ccm Kontrolltrypsin (2‰ig), also 3,3 Dosen, oder

1 ccm Serum 109 verdauende Dosen des Kontrolltrypsins.

Von der 60 Minuten geschüttelten Lösung waren 0,7 ccm einer 2‰igen Lösung, also 0,0014 g Trypsin, die kleinste verdauende Dosis.

Von der Kontrolle 0,3 ccm einer 2‰igen Lösung, also 0,0006 g.

0,5 ccm (1:200) Serum neutralisierten 2 ccm Schütteltrypsin (2‰ig), also 2,9 verdauende Dosen, oder

1 ccm Serum 1160 verdauende Dosen des Schütteltrypsins.

0,3 ccm (1:10) Serum neutralisierten 1 ccm Kontrolltrypsin (2‰ig), also 3,3 Dosen, oder

1 ccm Serum 109 verdauende Dosen des Kontrolltrypsins.

Von der 30 Minuten geschüttelten Lösung waren 0,8 ccm einer 1‰igen Lösung, also 0,0008 g Trypsin, die kleinste verdauende Dosis.

Von der Kontrolle 0,4 ccm einer 1‰igen, also 0,0004 g.

0,2 ccm (1:20) Serum neutralisierten 2 ccm (1 ‰iges) Schütteltrypsin, also $2^1/_2$ Dosen,

1 ccm Serum 250 Dosen des Schütteltrypsins.

0,6 ccm (1:20) Serum neutralisierten 2 ccm (1 ‰iges) Kontrolltrypsin, also 5 Dosen,

1 ccm Serum 166 Dosen des Schütteltrypsins.

B. Erwärmungsversuche mit Trypsin.

In weiteren Versuchen wurde geprüft, welchen Einfluß längere oder kürzere Erwärmung (40 oder 50°) auf die Trypsinfunktionen hat.

Von der 15 Minuten auf 40° erwärmten Trypsinlösung waren 0,5 ccm (1 ‰ig) die kleinste verdauende Dosis, also 0,0005 g.

Von der 30 Minuten auf 40° erwärmten Trypsinlösung waren 0,5 ccm (1 ‰ig) die kleinste verdauende Dosis, also auch 0,0005 g.

Von der 60 Minuten auf 40° erwärmten Trypsinlösnng waren 0,5 ccm (1 ‰ig) die kleinste verdauende Dosis, also auch 0,0005 g.

Von der bei Zimmertemperatur gehaltenen Trypsinlösung waren 0,4 ccm (1 ‰ig) die kleinste verdauende Dosis, also 0.0004 g.

0,5 ccm (1:20) Serum neutralisierten 2 ccm (1 ‰ig) der $^1/_4$ Stunde auf 40° erwärmten Trypsinlösung, also 4 Dosen,

1 ccm Serum 160 Dosen (15 Minuten 40°).

0,5 ccm (1:20) Serum neutralisierten 2 ccm (1 ‰ig) der $^1/_2$ Stunde auf 40° erwärmten Trypsinlösung. a so 4 Dosen,

1 ccm Serum 160 Dosen (30 Minuten 40°).

0,5 ccm (1:20) Serum neutralisierten 2 ccm (1 ‰ig) der 60 Minuten auf 40° erwärmten Trypsinlösung, also 4 Dosen,

1 ccm Serum 160 Dosen (60 Minuten 40°).

0,6 ccm (1:20) Serum neutralisierten 2 ccm (1 %ig) der bei Zimmertemperatur gehaltenen Lösung, also 5 Dosen,

1 ccm Serum 166 Dosen.

Eine andere, genau so angestellte Versuchsreihe führte zu ganz dem gleichen Resultate.

	Zimmer-temperatur (Kontrolle)	Erwärmung auf 50°						
		5 Min.	10 Min.	15 Min.	30 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.
Kleinste verdauende Dosis . . . . ccm	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0006	0,0007	0,0008	0,0008-0,0009
2 ccm (1 ‰ig.) Trypsin werden neutralisiert durch Serum (1:20) . . . ccm	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2
1 ccm Serum neutralisiert . . . Dosen	166	200	200	200	165	191,4	250	220—250

II.

Pepsin wurde mit Hilfe der Jacoby-Solmsschen Ricinmethode bestimmt. Der Antipepsingehalt des Serums wurde nach dem Verfahren bestimmt, das Oguro im hiesigen Laboratorium ausgearbeitet hat. Es besteht darin, daß die Pepsin-Antipepsingemische vor dem Säurezusatz 30 Minuten bei neutraler Reaktion in den Brutschrank gebracht werden. Als Pepsinpräparat diente Pepsinum Grübler.

Schüttelversuch mit Pepsin.

2‰ige Pepsinlösungen wurden je 30 und 60 Minuten bei 37° im Brutschrank geschüttelt, während Kontrollösungen die gleiche Zeit ungeschüttelt in den Brutschrank gebracht wurden.

Von der 30 Minuten geschüttelten Lösung waren 0,5 ccm (2‰ig), also 0,001 g, die kleinste verdauende Dosis.

Von der Kontrolle 0,4 ccm (0,5‰), also 0,0002 g.

0,6 ccm Serum (1:40) neutralisierten 1 ccm (2‰iges) Schüttelpepsin oder 2 Dosen,

1 ccm Serum 133 Dosen Schüttelpepsin.

0,8 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5‰iges) Kontrollpepsin, also $2^1/_2$ Dosen,

1 ccm Serum 62,5 Dosen Kontrollpepsin.

Von der 60 Minuten geschüttelten Lösung waren 0,7 ccm (2‰ig), also 0,0014 g, die kleinste verdauende Dosis.

Von der Kontrolle 0,4 ccm (0,5‰ig), also 0,0002 g.

0,4 ccm Serum (1:80) neutralisierten 1 ccm (2‰iges) Pepsin, also 1,4 Dosen, oder

1 ccm Serum 280 Dosen Schüttelpepsin.

0,8 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5‰ig), also $2^1/_2$ Dosen, oder

1 ccm Serum 62,5 Dosen Kontrollpepsin.

Erwärmungsversuche mit Pepsin.

In weiteren Versuchen wurde geprüft, welchen Einfluß die Erwärmung auf die Pepsinfunktionen hat.

Von einer 0,5‰igen Pepsinlösung, die 15 Minuten auf 50° erwärmt war, waren 0,6 ccm die kleinste verdauende Dosis.

Von der Kontrolle, die bei Zimmertemperatur gehalten war, waren 0,5 ccm (0,5‰ig) die kleinste verdauende Dosis.

0,5 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5‰iges) Pepsin, das 15 Minuten auf 50° erwärmt war, als 1,7 Dosen Wärme-(15 Minuten-) Pepsin,

1 ccm Serum 68 Dosen Wärme-(15 Minuten-)Pepsin.

0,6 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5 ‰iges) Kontrollpepsin, also 2 Dosen,

1 ccm Serum 66,7 Dosen Kontrollpepsin.

Von derselben 0,5 ‰igen Pepsinlösung waren nach 60 Minuten Erwärmung auf 50° 0,7 ccm die kleinste verdauende Dosis.

Von der Kontrolle waren 0,5 ccm die kleinste verdauende Dosis.

0,3 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5 ‰iges) Wärmepepsin (60 Minuten), also 1,4 Dosen Wärmepepsin (60 Minuten),

1 ccm Serum 92,4 Dosen Wärmepepsin (60 Minuten).

0,5 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5 ‰iges) Kontrollpepsin (60 Minuten), also 2 Dosen, oder

1 ccm Serum 80 Dosen Wärmepepsin (60 Minuten).

Von einer anderen 0,5 ‰igen Pepsinlösung, die 15 Minuten auf 50° erwärmt war, waren 0,4 ccm die kleinste verdauende Dosis, von der Kontrolle 0,3 ccm.

0,7 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5 ‰iges) Wärmepepsin (15 Minuten), also 2½ Dosen, oder

1 ccm Serum 71,4 Dosen Wärmepepsin.

0,8 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5 ‰iges) Kontrollpepsin, also 3,3 Dosen,

1 ccm Serum 85 Dosen Kontrollpepsin.

Von derselben 0,5 ‰igen Pepsinlösung, die 30 Minuten auf 50° erwärmt war, waren 0,5 ccm die kleinste verdauende Dosis, von der Kontrolle 0,3 ccm.

0,7 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5 ‰iges) Wärmepepsin (30 Minuten), also 2 Dosen Wärmepepsin,

1 ccm Serum 57 Dosen Wärmepepsin.

0,9 ccm Serum (1:20) neutralisierten 1 ccm (0,5 ‰iges) Kontrollpepsin (30 Minuten), also 3,3 Dosen Kontrollpepsin,

1 ccm Serum 73 Dosen Kontrollpepsin.

III.

Wasserstoffsuperoxyd hat in den bisherigen Versuchen für unsere Frage noch keine klaren Resultate geliefert, so daß vorläufig darüber noch nicht berichtet werden kann. Dieser Punkt wird im hiesigen Laboratorium weiter untersucht.

Zusammenstellung.

Zum Schluß soll noch zusammengefaßt werden, wieviel Fermentdosen in den verschiedenen Versuchen im Vergleich mit den Kontrollen von 1 ccm Serum neutralisiert worden sind:

Ferment	Versuch	Kontrolle	Einwirkung
Trypsin	500	109	Schütteln (30 Minuten)
"	1130	109	" (60 ")
"	250	166	" (30 ")
"	160	166	Erwärmen 15 Minuten (40°)
"	160	166	" 30 " (40°)
"	160	166	" 60 " (40°)
"	160	166	" 15 " (40°)
"	160	166	" 30 " (40°)
"	160	166	" 60 " (40°)
"	200	166	" 5 " (50°)
"	200	166	" 10 " (50°)
"	200	166	" 15 " (50°)
"	165	166	" 30 " (50°)
"	191,4	166	" 60 " (50°)
"	250	166	" 90 " (50°)
"	220—250	166	" 120 " (50°)
Pepsin	133	62,5	Schütteln 30 Minuten
"	280	62,5	" 60 "
"	68	66,7	Erwärmen 15 Minuten (50°)
"	92,4	80	" 60 " (50°)
"	71,4	85	" 15 " (50°)
"	57	73	" 30 " (50°)

Durch das Schütteln und durch die Erwärmung werden also die Fermente so verändert, daß sich das Verhältnis der eigentlichen Fermentfunktion zum Bindungsvermögen für Serum verschiebt. **Zumeist findet das in dem Sinne statt, daß das Bindungsvermögen abnimmt. Von prinzipiellem Interesse ist** die Feststellung, daß man auf verschiedenen Wegen unabhängig voneinander die beiden Fermentfunktionen verändern kann.

Zur Wirkung des Phosphors auf den Kalkstoffwechsel des Hundes[1]).

Von

Martin Kochmann.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.)

(Eingegangen am 27. Januar 1912.)

Die folgenden Ausführungen knüpfen an Versuche an, die ich vor etwas über Jahresfrist an dieser Stelle veröffentlichte[2]). Ich zeigte damals in einer größeren Reihe von Stoffwechselversuchen am Hunde, daß Zulagen von Eiweiß, Kohlenhydraten und Fett im besonderen, den Kalkstoffwechsel des Tieres insofern ungünstig beeinflussen, als die Bilanz im Sinne eines Verlustes verändert wird. Auf diese Weise war es mir gelungen, bei meinen Versuchstieren durch diätetische Maßnahmen Stoffwechselstörungen hervorzurufen, die einer experimentellen Therapie zugänglich waren. So konnte die unter Umständen sehr hohe negative Kalkbilanz durch Darreichung von löslichen und schwer löslichen Kalkpräparaten ausgeglichen und sogar positiv gestaltet werden.

Nunmehr sollte die Frage beantwortet werden, ob dem Phosphor ein Einfluß auf den Kalkstoffwechsel zukäme. Eine solche Untersuchung könnte überflüssig erscheinen, da die günstige Wirkung des Phosphors auf den Kalkstoffwechsel im Verlauf der Rachitis im allgemeinen als erwiesen angenommen wird. Bei einer kritischen Sichtung der Literatur, wie dies

---

[1]) Nach einem Vortrag im Greifswalder medizinischen Verein. Sitzung vom 13. Januar 1912.

[2]) M. Kochmann, diese Zeitschr. 31, Heft 5 u. 6, S. 361, 1911. — M. Kochmann und E. Petzsch, diese Zeitschr. 32, Heft 1, S. 10, 1911.

Schabad[1]) und Birk[2]) taten, erkennt man aber, daß nicht nur die klinischen Ansichten weit auseinander gehen.

Während beispielsweise Kassowitz ein eifriger Verfechter der Phosphortherapie ist, kommt Lepski[3]) auf Grund der Beobachtungen in der Kinderklinik der Charité zu dem Schluß, daß die Meinung, der Phosphor bekämpfe die Rachitis „in ihren anatomischen Grundlagen" unbegründet sei.

Nicht weniger schroff stehen sich die Ergebnisse der experimentellen Arbeiten gegenüber. Wegner[4]) zeigte an wachsenden Kaninchen, Hunden und Katzen, daß Phosphor, in Pillenform den Tieren per os beigebracht, eine Art von Knochensklerose zur Folge habe, indem an der Knochenknorpelgrenze solides, kompaktes Knochengewebe, wie in der Corticalis der Röhrenknochen entstände. Auch die platten und gemischten Knochen sollten nach den Beobachtungen Wegners an diesem Sklerosierungsprozeß teilnehmen. Diese Ergebnisse Wegners, die früher von Maas[5]) und in neuester Zeit wieder von Lauxen[6]) bestätigt wurden, blieben aber doch nicht unwidersprochen; denn Kissel[7]), der seinen Kaninchen und Hunden allerdings geringere Phosphorgaben verabfolgte, kommt besonders auf Grund seiner Versuche am Hund zu dem Resultat, daß die Knochen der Phosphortiere und der Kontrollen nicht voneinander abwichen. Und Virchow[8]), in dessen Institut die Wegnerschen Versuche entstanden, muß anerkennen, daß Kissels Versuchsanordnung und Durchführung keine Bedenken hervorrufe, wenn er auch die Ergebnisse Wegners als absolut sicher hinstellt. Auch Kassowitz glaubt im allgemeinen die Ergebnisse Wegners bestätigen zu können, während die Versuche von Miwa und Stoeltzner[9]) kein ganz eindeutiges Resultat zeigten, da nur bei manchen der Versuchstiere eine geringe Sklerose des Knochens wahrzunehmen war.

In meiner Habilitationsarbeit konnte ich zeigen[10]), daß subcutan verabfolgtes Phosphoröl bei Kaninchen chemisch nachweisbare Knochenveränderungen bedingt. Die Tiere, die allerdings verhältnismäßig große Gaben von Phosphor längere Zeit bis zum Tode bekamen, wiesen eine Vermehrung des Ca-Gehaltes der Knochen bis um 4%, des P-Gehalts bis um 3% im Vergleich zu den Kontrolltieren auf. In neuester Zeit

---

[1]) Schabad, J. A., Zeitschr. f. klin. Med. 67, 454, 1909; 68, 94, 1909; 69, 435, 1909.

[2]) Birk, W., Monatsschr. f. Kinderheilk. 7, 450, 1908.

[3]) Lepski, A., Inaug.-Diss. Berlin 1905.

[4]) Wegner, Virchows Archiv, 55, 11. 1872.

[5]) Maas, Verhdl. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte, Leipzig 1872, zit. nach Kissel.

[6]) Lauxen, N., Inaug.-Diss. Bonn 1909.

[7]) A. Kissel, Virchows Archiv 144, 94, 1896.

[8]) R. Virchow, Virchows Archiv 144, 126, 1896.

[9]) Miwa und Stoeltzner, Jahrb. f. Kinderheilk. 47, 25, 1898.

[10]) M. Kochmann, Arch. f. d. ges. Physiol. 119, 417, 1907.

haben dann Schabad (l. c.) und Birk (l. c.) in Stoffwechselversuchen an Säuglingen gezeigt, daß Phosphorlebertran bei rachitischen Kindern den Kalkstoffwechsel im Sinne einer Retention beeinflusse, während gesunde keine Besserung ihres Kalkstoffwechsels aufwiesen. Die Phosphorsäure zeigte im wesentlichen gleichsinnige Änderungen, wie der Kalkstoffwechsel, und nach Birk war unter Einwirkung des Phosphorlebertrans auch eine erhöhte Retention der Gesamtasche eingetreten. Der Phosphor allein erwies sich dagegen in den Versuchen Schabads als unwirksam, doch kommt ihm eine unterstützende Wirkung im Phosphorlebertran zu, da die Retentionszahlen des Kalkes unter der Wirkung des Phosphorlebertrans größere waren als bei alleiniger Darreichung des Lebertrans[1]). Sauerbruch[2]) hatte bei einem 8jährigen osteomalacischen Knaben und Hotz[3]) bei zwei Patientinnen mit Osteomalacie in Stoffwechselversuchen eine günstige Beeinflussung des Kalkstoffwechsels und zum Teil auch des Phosphorsäurestoffwechsels gefunden. Die Darreichung des Phosphors geschah bei Sauerbruch als Phosphorlebertran und bei Hotz in der Form der Kassowitzschen Emulsion, mithin ohne Lebertran, und doch hatten beide das gleich günstige Ergebnis.

Man sieht also aus diesen Angaben, daß eigentlich jeder der genannten Autoren eine andere Meinung ausspricht.

Angesichts dieses Widerstreits darf der langdauernde Stoffwechselversuch am Hunde, den ich im folgenden veröffentliche, vielleicht Interesse beanspruchen. Ich bemerke, daß ich zwei andere Versuche mit ähnlichem Ergebnis wegen ihrer nicht ganz einwandfreien Versuchsanordnung nicht wiedergebe.

Das Versuchstier befand sich im Stoffwechselkäfig, wurde einige Zeit darin beobachtet, sein Gewicht kontrolliert und in zwei 5tägigen Perioden schon vor Beginn der eigentlichen Versuche der Stickstoffwechsel bestimmt. Die Versuchsbedingungen und analytischen Methoden waren genau die gleichen wie früher. Seit Beginn des Versuchs erhielt das Tier das gleiche Futter von 350 g Pferdefleisch, 50 g gekochter Stärke und 50 g Schweineschmalz, sowie 500 ccm destillierten Wassers. In der 4. Periode begann die Phosphordarreichung. Alles weitere ist aus der Tabelle (S. 84 u. 85) ersichtlich.

---

[1]) Flamini, dessen Arbeit mir nur im Referat zugänglich war, konnte auch bei zwei von drei gesunden Kindern und bei drei Rachitikern unter dem Einfluß von Phosphor erhöhte Kalkretention feststellen. Arch. farmacol. 6, Heft 12; zitiert nach Biochem. Centralbl. 8, Nr. 281.

[2]) Sauerbruch, F., Inaug.-Diss. Leipzig 1902.

[3]) Hotz, G., Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 3, 605, 1906.

Aus diesen Zahlen geht die Tatsache hervor, daß unter Einwirkung des in Mandelöl gelösten Phosphors, der in Geloduratkapseln per os verabreicht wurde, der Stickstoffwechsel nach einer „positiven" Schwankung eine ganz bedeutende Beeinträchtigung erfuhr, insofern nämlich, als die Bilanz negativ wurde und auch das Körpergewicht eine Abnahme zeigte. Dagegen weist der Kalkstoffwechsel eine nicht unerhebliche Aufbesserung auf. Zwar bleibt die Bilanz negativ, aber sie sinkt doch von — 330 mg auf — 85 bis 164 mg, so daß der tägliche Verlust um die Hälfte und sogar auf ein Viertel zurückgeht. Daß dies auf die Einwirkung des Phosphors zurückgeführt werden muß und die Besserung des Kalkstoffwechsels nicht etwa spontan im Verlaufe der Fütterung eintritt, geht aus meinen früheren Versuchen hervor, in denen die Kalkbilanz bei gleicher Nahrung denselben negativen Wert behält.

Sehr auffallend ist auch der Stoffwechsel der Phosphorsäure. Da im Verlauf der Phosphordarreichung Eiweiß dauernd zu Verlust geht, so müßte man bei gleichzeitig negativer Kalkbilanz (und negativer Magnesiabilanz) auch ein Überwiegen der Phosphorsäureausscheidung über die Einnahme erwarten. Es ist aber aus der Tabelle ersichtlich, daß nur in einer einzigen Versuchsperiode eine ganz geringe negative Bilanz, die nahezu in die Fehlergrenzen fällt, vorhanden ist, während sonst dauernd Phosphorsäure retiniert wird. Daraus ergibt sich, daß dieser Bestandteil der Nahrung noch zu einem anderen Zwecke (organische Phosphorverbindungen) als zum Aufbau von Eiweiß und „anorganischem" Gewebsmaterial gebraucht wird, und daß dieses Verhalten durch den dargereichten Phosphor eher eine Förderung erfährt.

Tabelle.

Nr. der Periode	Dauer der Periode in Tagen	Gewicht g	Futter						Urin ccm	Kot g
			Fleisch g	Stärke g	Fett g	H_2O ccm	P mg	CaO g		
1	4	16450	350	50	50	500	—	—	525	7,0
2	4	16450	350	50	50	500	—	—	—	—
3	4	16385	350	50	50	500	—	—	568	6,25
4	5	16300	350	50	50	500	1	—	560	4,4
5	5	16040	350	50	50	500	1	—	620	4,8
6	4	16050	350	50	50	500	2	—	662,5	4,25
7	5	15190	350	50	50	500	2	—	574	6,1
8	5	148 0	350	50	50	500	1	0,75	620	8,0
9	5	15100	350	50	50	500	—	—	554	4,2

Nr. d. Periode	N-Stoffwechsel täglich					N-Stoffwechsel in der Periode				
	Ausscheidung Urin	Ausscheidung Kot	Ges.-Menge	Einnahme	Bilanz	Ausscheidung Urin	Ausscheidung Kot	Ges.-Menge	Einnahme	Bilanz
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
1	9,251	0,487	9,738	11,564	+ 1,826	37,002	1,948	38,950	46,256	+ 7,306
2	—	—	—	11,564	—	—	—	—	—	—
3	10,269	0.399	10,668	11,564	+ 0,896	41 076	1,594	42,670	46,256	+ 3.586
4	10,158	0,281	10,439	11,564	+ 1,125	50,792	1.405	52.197	57,820	+ 5,624
5	11,738	0.308	12,046	11,564	– 0,482	58,688	1 539	60,227	57,820	– 2,407
6	13,314	0,294	13,608	11,564	– 2.044	53,256	1.176	54,432	46,256	– 8,176
7	13,955	0,425	14,380	11.564	– 2,816	69.776	2,124	71,900	57,820	– 14,080
8	12,432	0,550	12,982	11,564	– 1,418	62,160	2,750	64,910	57.820	– 7,090
9	9,309	0,236	9,545	11,564	+ 2,019	46,547	1,180	47,727	57,820	+ 10,093
				P_2O_5-Stoffwechsel.						
1	1,566	0,340	1,906	2,308	+ 0,402	6,263	1,360	7,622	9,232	+ 1,609
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	1,706	0,166	1 872	2,308	+ 0,435	6.825	0,666	7,491	9,232	+ 1.741
4	1,710	0,095	1,805	2,310	+ 0.505	8 550	0,474	9,024	11,550	+ 2 525
5	2,020	0.107	2,127	2,310	+ 0,183	10,100	0,533	10.633	11,550	+ 0,917
6	2,156	0 066	2,222	2,312	+ 0.090	8,625	0,263	8.888	9,250	+ 0,362
7	2,210	0,108	2,318	2,312	– 0,006	11,050	0,541	11,591	11.562	– 0.029
8	1,410	0,295	1,705	2,310	+ 0,605	7.050	1,476	8.526	11,550	+ 3 025
9	0,806	0,244	1,050	2,308	+ 1,258	4,030	1,218	5,248	11,540	+ 6,291
				CaO-Stoffwechsel.						
1	0,031	0,336	0,367	0,030	– 0,337	0,124	1,343	1,467	0,120	– 1,346
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	0,025	0,335	0,360	0,030	– 0,330	0,101	1,340	1,441	0,120	– 1.321
4	0,036	0,228	0,264	0,030	– 0,234	0,180	1,142	1,322	0,150	– 1,171
5	0,037	0,263	0,300	0,030	– 0,270	0,187	1,314	1,500	0,150	– 1,350
6	0,027	0,088	0,115	0,030	– 0,085	0,107	0.351	0.458	0,120	– 0.338
7	0,035	0,159	0,194	0,030	– 0,164	0,173	0,794	1.004	0,150	– 0,854
8	0,056	0,508	0,564	0,780	+ 0,216	0,281	2.542	2.822	3,901	+ 1,078
9	0,042	0,424	0,466	0,030	– 0,436	0,211	2,121	2,331	0,150	– 2,181
				MgO-Stoffwechsel.						
1	0,067	0,061	0,128	0,148	+ 0,020	0,267	0,242	0,509	0,594	+ 0,084
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	0,061	0,056	0,117	0,148	+ 0,031	0,243	0.224	0,467	0,594	+ 0,127
4	0 082	0,038	0,120	0,148	+ 0 028	0,408	0,190	0.598	0,742	+ 0,144
5	0,115	0.043	0,158	0,148	– 0,010	0.574	0,215	0,789	0,742	– 0.047
6	0,125	0 028	0,153	0,148	– 0,005	0,500	0,113	0,613	0.594	– 0,019
7	0,116	0,039	0,155	0,148	– 0,007	0,580	0,197	0,777	0,742	– 0,035
8	0,101	0 070	0 171	0,148	– 0,023	0.504	0,350	0,854	0,742	– 0 112
9	0,053	0,034	0,087	0,148	+ 0,061	0,267	0,168	0,435	0,742	+ 0,307

In der 9. Versuchsperiode wird dem Tiere Kalk in Gestalt von Calciumchlorid zu der Nahrung zugelegt. Die Kalkbilanz wird dadurch allerdings positiv, aber die Retention geht doch nicht über das Maß hinaus, das in früheren Versuchen auch ohne Phosphormedikation vorhanden war. Bemerkenswert ist hier wie auch in den früheren Versuchen, daß mit dem re-

tinierten Kalk Phosphorsäure in hohem Grade zurückgehalten wird. In der letzten Periode wird dann ein großer Teil der Kalkzulage wieder abgestoßen, allerdings war auch die Phosphordarreichung ausgesetzt worden. Da in dieser Periode das Körpergewicht wieder zunimmt, der Stickstoff eine positive Bilanz aufweist und auch Magnesia wieder retiniert wird, die sich übrigens im wesentlichen ähnlich wie der Stickstoff verhält, so muß man annehmen, daß die Wirkung des Phosphors keine sehr nachhaltige ist und nicht über die Zeit seiner Darreichung hinausreicht.

Ich glaube, durch diese Versuche gezeigt zu haben, daß der Phosphor an und für sich imstande ist, die Retention des Kalks und auch der Phosphorsäure zu fördern. Es ist aber auch möglich, durch die Versuchsergebnisse zu einer plausiblen Erklärung zu kommen, warum z. B. andere Autoren, wie Schabad, beim Säugling diese Wirkung des Phosphors vermißten. Der Stickstoffwechsel und das Körpergewicht des Versuchstieres zeigen unter der Wirkung des Phosphors eine ganz erhebliche Beeinträchtigung. Es hat der Phosphor hier augenscheinlich schon leicht toxisch gewirkt, wenn auch ohne nachhaltigen Einfluß. Solche Gaben würden sich aber bei der therapeutischen Darreichung am Menschen von selbst verbieten. Die Ansicht ist deshalb nicht von der Hand zu weisen, daß diese Beeinflussung des Kalkstoffwechsels erst durch verhältnismäßig große Gaben zustande kommt und beim Menschen deshalb nicht regelmäßig erzielt werden kann. Bei der Kombination des Phosphors mit dem Lebertran kommt auch in nicht toxischen Gaben die Phosphorwirkung zum Vorschein und kann den Einfluß des Lebertrans unterstützen. Wenn Kissel (l. c.) bei seinen Versuchen am Kaninchen und Hunde nicht die gleichen Ergebnisse erzielte wie Wegner (l. c.), so muß man zum Teil die geringeren Dosen in den Kisselschen Versuchen mit in Rücksicht ziehen, wenn auch andere Momente wie die Nahrung, von der die Verfasser nichts sagen, in Betracht kommen. In meinen früheren Versuchen am Kaninchen hatte ich vielleicht gerade deshalb positive Erfolge, weil ich Gaben verabreichte, die sogar einzelne der Tiere töteten.

Über die Wirkungsweise des Phosphors wage ich nur Vorstellungen auszusprechen, die durchaus unverbindlich und hypothetisch sein sollen. Während ich früher mit Wegner und anderen Autoren glaubte, dem Phosphor komme ein formativer

Reiz auf das knochenbildende Periost zu, bin ich nunmehr von dieser Ansicht vor allem deshalb zurückgekommen, weil der verabreichte Kalk von dem Versuchstiere nicht in höherem Maße verwertet werden konnte als ohne Phosphordarreichung. Es wurde früher auseinandergesetzt, daß der Kalk möglicherweise im Getriebe des intermediären Stoffwechsels die Aufgabe habe, Stoffwechselschlacken zu binden und zu entgiften. Es wäre nun möglich, daß der Phosphor imstande ist, den Stoffwechsel derart zu beeinflussen, daß solche giftigen Stoffwechselprodukte überhaupt nicht auftreten und der Kalk von diesen auch nicht mit Beschlag belegt werden kann, sondern zum Aufbau der Gewebe benutzt werden könnte. Die geringe günstige Wirkung des Phosphors auf den Kalkstoffwechsel wäre demnach erst eine sekundäre Folge seines Einflusses auf den Gesamtstoffwechsel. Diese Anschauung hätte noch den Vorzug, daß sie die Wirkungsweise des Phosphors im Organismus einheitlicher, lediglich als eine Folge seines Einflusses auf den Gesamtstoffwechsel erklären würde. Es soll hervorgehoben werden, daß weitere Versuche nötig sein werden, um die Wirkung des Phosphors nach dieser Richtung hin sicherzustellen und zu klären.

Als Ergebnis dieses 41 tägigen Stoffwechselversuchs am Hunde zeigt sich:

1. daß der Phosphor einen Einfluß auf den Kalkstoffwechsel und den der Phosphorsäure im Sinne einer Retention oder doch wenigstens einer Verminderung der negativen Bilanzen tatsächlich besitzt;

2. daß die wirksamen Gaben sich den toxischen nähern und sie sogar erreichen, ohne einen Einfluß über die Zeit der Darreichung hinaus auszuüben;

3. daß die Wirkungsweise möglicherweise so erklärt werden kann, daß giftige Stoffwechselschlacken, die sonst den Kalk in Anspruch nehmen, unter der Wirkung des Phosphors zu ungiftigen Substanzen abgebaut werden;

4. daß der Magnesiastoffwechsel in den Bilanzen im großen und ganzen mit dem Stickstoffwechsel gleichsinnig verläuft und vom Phosphor direkt nicht beeinflußt wird;

5. die Versuche zeigen, daß sich Hunde, deren Kalkstoffwechsel durch diätetische Maßnahmen gestört ist, zu experimentell-therapeutischen Versuchen besonders gut eignen.

Amboceptoren und Receptoren.

II. Mitteilung[1]).

Von

J. Morgenroth und F. Rosenthal.

(Aus der bakteriologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(*Eingegangen am 9. Januar 1912.*)

Wir haben in der I. Mitteilung über unsere Beobachtungen beim Übergang des hämolytischen Amboceptors von Erythrocyten auf Erythrocyten der gleichen Art berichtet. Wir haben damals in Ergänzung der bereits vorliegenden Untersuchungen von Morgenroth[2]), Muir[3]), Philosophow[4]) in mannigfach variierten Versuchen gezeigt, daß neben den Faktoren der Zeit, der Temperatur und der Beschaffenheit des Mediums für die Reversibilität der Amboceptor-Erythrocyten-Verbindung auch besondere Zustandsformen der reagierenden Komponenten (Amboceptoren und Receptoren), die kurz mit dem Begriff der „Avidität" charakterisiert worden sind, von wesentlicher Bedeutung sind. Nachdem so die Reaktion des Amboceptorüberganges auf artgleiche rote Blutkörperchen einen in seinen

---

[1]) Morgenroth und Rosenthal, Amboceptoren und Receptoren. I. Mitteilung. Diese Zeitschr. 36, 2. bis 4. Heft, S. 190. Auch die Kosten dieser Versuche wurden aus Mitteln der Gräfin Luise Bose-Stiftung bestritten.

[2]) Morgenroth, Über die Bindung hämolytischer Amboceptoren. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 2, S. 61.

[3]) Muir, On the act. of haemolytic. sera. Lancet 2, 446, 1903; Discuss. on immunity. Brit. med. Journ. 1904, 577.

[4]) Philosophow, Zur Kenntnis der hämolytischen Amboceptoren und ihrer Beziehungen zu den Receptoren der Erythrocyten. Diese Zeitschr. 20, 292, Heft 3 bis 5, 1909.

Grundbedingungen hinreichend erforschten Prozeß darbot, sind wir im Verlaufe unserer Untersuchungen dazu übergegangen, durch Variation der bei der Reaktion beteiligten Elemente das Phänomen des Amboceptorüberganges einer weiteren Analyse zu unterziehen. Wir berichten im folgenden über die Bedingungen des Amboceptorüberganges unter den komplizierten Verhältnissen, die bei Erythrocyten und anderen Zellen verschiedener Spezies und bei verschiedenartigen Zellen ein und derselben Tierart vorliegen.

A. Amboceptorübergang bei Erythrocyten verschiedener Spezies.

Die ersten Versuche in dieser Richtung sind unter Morgenroths Leitung von Philosophow unternommen worden. Die Philosophowschen Experimente knüpfen an den Nachweis von Ehrlich und Morgenroth[1]) an, daß zwischen Ziegenblut und Rinderblut eine partielle Receptorengemeinschaft bestehe. Sie gehen von dem Gesichtspunkt aus, daß das Studium der Reaktion des Amboceptorüberganges unter geeigneten Versuchsbedingungen einen Einblick in die Wechselbeziehungen der entsprechenden Receptorengruppen des Ziegen- und Rinderblutes gestatte. Die Versuche von Philosophow zerfallen in zwei Gruppen. In der ersten Gruppe erfolgt die Bindung des Amboceptors an die homologe Blutart, d. h. an dieselbe Art von Blutkörperchen, die zur Erzeugung des betreffenden Amboceptors gedient hatten. In der zweiten Gruppe von Versuchen dienten zur Bindung heterologe Blutkörperchen, d. h. solche, die zu den amboceptorerzeugenden Blutkörperchen im Verhältnis der Receptorengemeinschaft standen. Die Blutkörperchen, auf die der Übergang des Amboceptors erfolgte, waren in beiden Gruppen von Versuchen artgleich oder artverschieden. Ein Beispiel für die erste Gruppe ist die Bindung von Zg.-Kan.-Amboceptor an Ziegenblutkörperchen. In der zweiten Gruppe wurde der gleiche Amboceptor zunächst an Rinderblut gebunden. Der Übergang erfolgte auf Rinder- und Ziegenblutkörperchen. Von den sich hierbei ergebenden Resultaten, aus denen der Verfasser weitgehende Schlüsse auf die Receptorenformeln der betreffenden Blutarten und auf die dem Amboceptorübergangs-

[1]) Ehrlich und Morgenroth, Über Hämolysine. Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 21, S. 569; Nr. 22, S. 598.

phänomen zugrunde liegenden Prozesse zieht, ist die auch für unsere eigenen Versuche prinzipiell wichtige Beobachtung hervorzuheben, daß der an die homologen Blutkörperchen gebundene Amboceptor auf die heterologen, verwandten Erythrocyten nicht übergeht. So bleibt selbst bei Sensibilisierung mit 100 Amboceptoreinheiten der Übergang des an Ziegenblutkörperchen gebundenen Zg.-Kan.-Amboceptors auf Rinderblut ebenso wie der Übergang des an Rindererythrocyten gebundenen Rd.-Kan.-Amboceptors auf Ziegenblut aus. In dieser Hinsicht sind vor allem die von Philosophow unter Versuch 9 und 10 angeführten Experimente als maßgebend zu betrachten, in denen die quantitativen Verhältnisse außerordentlich günstig liegen.

Der Übergang einer Amboceptoreinheit von Erythrocyten auf Blutkörperchen der gleichen Spezies kann, wie wir in Übereinstimmung mit einer von Morgenroth in seiner Publikation über das Phänomen des Amboceptorüberganges bereits wiedergegebenen Beobachtung festgestellt haben, unter Umständen bereits bei Bindung von drei und sogar zwei Amboceptoreinheiten stattfinden. Hatte Muir im Anschluß an Morgenroths erste Veröffentlichung betont, daß die Bindung von mindestens sechs Amboceptoreinheiten die notwendige Bedingung für den Übergang einer Amboceptoreinheit bilde, so konnten wir in den Versuchen unserer ersten Mitteilung, die durch vereinzelte analoge Erfahrungen von Kawashima[1]) mit Zg.-Hunde-Amboceptoren ergänzt werden, zeigen, daß dieser Fall keinen gesetzmäßigen Grenzfall nach der einen Seite hin darstelle. Aus unseren Experimenten ging gleichzeitig hervor, daß auch nach der anderen Richtung hin Abweichungen vorkommen und daß auch bei Bindung von 12 Amboceptoreinheiten (vgl. Versuch 1) und 10 Amboceptoreinheiten (vgl. Versuch 2) der Übergang einer Amboceptoreinheit ausbleiben kann. Immerhin muß auch nach unseren Erfahrungen angenommen werden, daß bei den meisten Amboceptoren die Bindung von 6 Amboceptoreinheiten die Voraussetzung für den Übergang einer Amboceptoreinheit bildet.

---

[1]) Kawashima, Zur Kenntnis der Bindungsweise hämolytischer Amboceptoren. Diese Zeitschr. 31, 135, Heft 1 u. 2, 1911.

Wir haben in Konsequenz unserer Versuchsergebnisse alsdann gezeigt, daß der Amboceptorübergang eine Funktion der Bindungsfähigkeit der Amboceptoren sei, und wir haben, um gerade diesen Zusammenhang zu charakterisieren, beide Vorgänge, Amboceptorbindung und Amboceptorübergang, als eine Funktion der in ihrem Wesen nicht aufgeklärten Avidität der Amboceptoren dargestellt.

Da man nun genötigt ist, in allen quantitativen Versuchen die Amboceptoreinheit als solche den Betrachtungen zugrunde zu legen, muß in den betreffenden Fällen darauf Rücksicht genommen werden, daß das Verhältnis der Amboceptoreinheit für homologes Blut zu der für heterologes Blut bei den verschiedenen Amboceptoren ein wechselndes ist, wie sich schon aus früheren Versuchen von Ehrlich und Morgenroth ergibt. Die Regel ist die, daß die Amboceptoreinheit für heterologe Blutarten einen höheren Wert darstellt, mit anderen Worten, daß die Amboceptoren eine geringere hämolytische Fähigkeit heterologen Blutkörperchen gegenüber besitzen als homologen. Nach den früheren Versuchen von Ehrlich und Morgenroth und nach Versuchen von Philosophow kann das Verhältnis zwischen der hämolytischen Kraft des gleichen Amboceptors für homologes und heterologes Blut zwischen 1 : 1,5 und 1 : ca. 33 schwanken. Wenn also die hämolytisch wirksame Dosis des Amboceptors für homologe Blutkörperchen festgestellt worden ist, so beträgt dieselbe für die heterologe Blutart das $1^1/_2$ fache bis 33 fache. In allen diesen Versuchen handelte es sich, wie in den noch zu schildernden, um Ziegen- und Rinderblutkörperchen.

Aus diesen Beziehungen resultiert, daß das Ausbleiben eines Überganges des Amboceptors von homologen auf heterologe Blutkörperchen besonders in denjenigen Fällen von prinzipieller Bedeutung ist, in denen das Bindungsvermögen der homologen Erythrocyten ein sehr hohes ist und der Quotient, der das angeführte Verhältnis der Amboceptoreinheit für homologes und heterologes Blut darstellt, gleichfalls einen möglichst hohen Wert repräsentiert. Diese Bedingungen sind, wie bereits erwähnt, besonders in den Versuchen 9 und 10 von Philosophow gegeben. Hier werden ca. 100 Amboceptor-

einheiten von den homologen Blutkörperchen gebunden. Das Verhältnis der lösenden Dosis für homologes und heterologes Blut beträgt 1 : 2—3. Es sind also in den gebundenen Amboceptoreinheiten für homologes Blut ca. 30 bis 50 Amboceptoreinheiten für das heterologe Blut enthalten. Von dieser Zahl gebundener Amboceptoreinheiten müßte also nach allen Erfahrungen mindestens eine Amboceptoreinheit an die neu hinzugefügten heterologen Blutkörperchen abgegeben werden, wenn für den Übergang von homologen zu heterologen Erythrocyten dieselbe Gesetzmäßigkeit gelten würde, wie für den Übergang bei Blutkörperchen gleicher Spezies.

Es ergibt sich also aus dem Ausbleiben des Amboceptorüberganges unter diesen Bedingungen mit Notwendigkeit der Schluß, daß die Avidität von Amboceptoren den homologen Blutkörperchen gegenüber eine weit erheblichere ist wie gegenüber heterologen.

Wir haben diesen Befund, um eine möglichst breite, exakte experimentelle Basis für unsere bald zu besprechenden Versuche mit Organzellen zu gewinnen, in vielen Versuchen einer Nachprüfung unterzogen und die Konstanz dieses Phänomens auch bei Verwendung verschiedener Amboceptoren festgestellt. Die folgenden Versuche seien als Beispiele angeführt.

Versuch 1.

(20. I. 1911.)

Versuch mit Zg.-Kan.-Amboceptor vom 30. XII. 1910. Amboceptorübergang von Zg.-Blut auf Zg.-Blut und Rd.-Blut. Lösende Dosis für 1 ccm 5%igen Zg.-Bluts: 0,001, für 1 ccm 5%igen Rd.-Bluts: 0,003 ccm, also Verhältnis 1 : 3.

Es werden folgende gleiche Reihen von Röhrchen A und B angesetzt:

2,0 ccm 5%iges Zg.-Blut; Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboceptors	Amboceptoreinheiten f. Zg.-Blut	Amboceptoreinheiten f. Rd.-Blut
1. 0,4 $^{1}/_{10}$	20	ca. 7
2. 0,8 $^{1}/_{10}$	40	ca. 13
3. 0,12 unverdünnt . . .	60	20
4. 0,16 „ . . .	80	ca. 27

Nach einstündigem Verweilen im Brutschranke bei 37° wurden die Röhrchen zentrifugiert, das Sediment mit reichlich physiologischer Kochsalzlösung einmal gewaschen. Zum Sediment werden alsdann 2 ccm

physiologischer Kochsalzlösung und in Reihe A weitere 2 ccm frischen, 5%igen Zg.-Blutes, in Reihe B 2 ccm 5%igen Rd.-Blutes hinzugefügt, Gesamtvolumen 4 ccm. Die Röhrchen bleiben unter ständigem Schütteln 1 Stunde lang bei 40° im Wasserbad.

Nun wird jedem Röhrchen die Hälfte seines Inhaltes entnommen = 2,0 ccm, und entsprechend der Blutmenge 0,2 ccm Meerschweinchenserum als Komplement zugesetzt. Hierauf 2 Std. bei 37°, alsdann Verbleiben im Eisschrank bis zum folgenden Tag.

Zur Kontrolle der Bindung des Amboceptors an die abgebenden Blutkörperchen wird der Abguß untersucht.

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Zg.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei l. D. f. Zg.-Blut 20	40	60	80
1,5 ccm	1,0 ccm	0,1 ccm	stark	f. kpl.	kpl.	kpl.

A.

Übergang des Zg.-Kan.-Amboceptors von Zg.-Blut auf Zg.-Blut:
20 bis 80 l. D. f. Zg.-Blut:
kompl. Hämolyse.

B.

Übergang des Zg.-Kan.-Amboceptors von Zg.-Blut auf Rd.-Blut:
20 bis 80 l. D. f. Zg.-Blut:
keine neue Hämolyse.

Kontrollen:

1,0 ccm Zg.-Blut + 0,1 ccm M.-S.: Spur.
1,0 „ „ + 0,1 „ 0,85% NaCl: 0.
1,0 „ Rd.-Blut + 0,1 ccm M.-S.: Spur.
1,0 „ „ + 0,1 „ 0,85% NaCl: 0.

Wie aus dem Protokoll hervorgeht, ist die Amboceptoreinheit des Zg.-Kan.-Amboceptors für Rinderblut dreimal so groß als die für Ziegenblut. Dementsprechend sind in den den Ziegenblutkörperchen zur Bindung dargebotenen 20, 40, 60, 80 Amboceptoreinheiten für Ziegenblut ca. 7, 13, 20, 27 Einheiten für Rinderblut enthalten. Die Untersuchung des Abgusses zeigt, daß von 20 Einheiten für Ziegenblut ca. 19, von 40 Einheiten ca. 39 gebunden werden. Bei Verwendung der größeren Amboceptormengen enthält der Abguß mehr als eine Amboceptoreinheit für Ziegenblut, so daß der Grad der Bindung nicht genauer bestimmt werden kann, jedenfalls aber mehr als 39 Einheiten für Ziegenblut — das sind 13 Einheiten für Rinderblut — beträgt. Das Ausbleiben des Überganges auf Rinderblut bei Darbietung der größeren Amboceptormengen erhöht also die Beweiskraft des Versuches. Es kommt dazu, daß der in diesem Versuche benutzte Amboceptor eine Sonderstellung

gegenüber der Norm der hämolytischen Amboceptoren einnimmt, da bereits bei ursprünglicher Bindung von 2 Amboceptoreinheiten der Übergang einer lösenden Dosis von homologem auf gleichartiges Blut erfolgt, mit anderen Worten, das durch die Verbindung dieses Amboceptors mit homologen Blutkörperchen entstehende Reaktionsprodukt durch einen besonders hohen Reversibilitätsgrad charakterisiert ist. Wir verweisen in dieser Beziehung auf Versuch 3 unserer I. Mitteilung, in dem das oben geschilderte Verhalten unseres Amboceptors beim Übergang von Ziegenblut auf Ziegenblut zum Ausdruck kommt.

Es bleibt, wie wir in dem gegebenen Falle annehmen müssen, trotz reichlicher Amboceptorbindung und trotz der mäßigen Avidität der homologen Komponenten der Amboceptorübergang auf die heterologe Blutart aus, weil die Avidität der Rinderblut-Receptoren zum heterologen Zg.-Kan.-Amboceptor nicht ausreicht, um die Verbindung der homologen Komponenten, des Zg.-Kan.-Amboceptors und der Ziegen-Erythrocyten, zu sprengen.

Daß ähnliche Verhältnisse beim Übergang der Rd.-Kan.-Amboceptoren von Rinderblut auf Ziegenblut maßgebend sind, zeigt der folgende Versuch.

Versuch 2.

(25. III. 1911.)

Versuch mit Rd.-Kan.-Amboceptor vom 8. III. 1911.

Amboceptorübergang von Rd.-Blut auf Rd.-Blut und Zg.-Blut. Lösende Dosis für 1 ccm $5^0/_0$igen Rd.-Blutes 0,0008, für 1 ccm $5^0/_0$igen Zg.-Blutes 0,002, also Verhältnis 1 : 2,5.

Es werden folgende 2 gleiche Reihen von Röhrchen A und B angesetzt:

2,0 ccm $5^0/_0$iges Ziegenblut. Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Mengen des Rd.-Kan.-Amboceptors	Amboceptor-Einheiten f. Rd.-Blut	Amboceptor-Einheiten f. Zg.-Blut
1. 0,32 $^1/_{10}$	20	8
2. 0,64 $^1/_{10}$	40	16
3. 0,96 $^1/_{10}$	60	24
4. 0,13 unverdünnt . . .	80	32
5. 0,16 „ . . .	100	40

Zu den Sedimenten der Reihe A wurden je 2 ccm $5^0/_0$igen Rd.-Blutes, zu denen der Reihe B je 2 ccm $5^0/_0$igen Zg.-Blutes hinzugefügt. Im

übrigen ist die Versuchsanordnung im wesentlichen die gleiche wie im Versuch I.

A.

Übergang des Rd.-Kan.-Amboceptors von Rd.-Blut auf Rd.-Blut:
20 bis 100 l. D. f. Rd.-Blut:
komplette Hämolyse.

B.

Übergang des Rd.-Kan.-Amboceptors von Rd.-Blut auf Zg.-Blut:
8 bis 40 l. D. f. Zg.-Blut:
keine neue Lösung.

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen	Rd.-Blut	M.-S.	Hämolyse bei l. D. f. Rd.-Blut				
			20	40	60	80	100
1,5 ccm	1,0 ccm	0,1	mäßig	stark	stark	stark	stark

Kontrollen.

1,0 ccm Rd.-Blut + 0,1 ccm M.-S.: f. 0.
1,0 „ „ + 0,1 „ 0,85 % NaCl: 0.
1,0 „ Zg.-Blut + 0,1 ccm M.-S.: Spur.
1,0 „ „ + 0,1 „ 0,85 % NaCl: 0.

Hier ist das Bindungsvermögen des Rd.-Kan.-Amboceptors für Rinder-Erythrocyten ein recht beträchtliches. Selbst 100 dargebotene Amboceptoreinheiten für Rinderblut werden von den Rinderblutkörperchen gebunden. Wir dürfen demnach annehmen, daß entsprechend dem vorliegenden Verhältnis 1:2,5 der Amboceptoreinheit für homologes und heterologes Blut bis zu fast 40 Einheiten für Ziegenblut von den Rinderblutkörperchen gebunden werden. Während der Amboceptorübergang von Rinderblut auf Rinderblut bei ursprünglicher Bindung von 20 Amboceptoreinheiten ohne weiteres in die Erscheinung tritt, eine Dosis, die nach unseren eingehenden Erfahrungen selbst unter extremen Bedingungen die zum Übergang einer Amboceptoreinheit erforderliche Minimalquantität gebundener Amboceptormengen weit überschreitet, findet auch hier selbst bei ursprünglicher Bindung von 40 l. D. für die heterologe Blutart ein Übergang des Rd.-Kan.-Amboceptors von Rinderblut auf Ziegenblut nicht statt.

Es zeigen somit diese Versuche in Bestätigung der Philosophowschen Ergebnisse, daß wohl gesetzmäßig von homologem auf heterologes Blut ein Amboceptorübergang nicht stattfindet.

Wir haben in den vorangehenden Ausführungen die schwierigen Verhältnisse, wie sie sich beim Übergang des

Amboceptors von homologem auf heterologes Blut und von homologen Erythrocyten auf heterologe Erythrocyten darbieten, unter dem Gesichtspunkte konkurrierender Aviditäten unserem Verständnis näher zu bringen versucht. Wir werden bei den nunmehr folgenden Versuchen mit Organzellen weiter sehen, daß für die sich immer mehr komplizierenden Prozesse beim Übergang des hämolytischen Amboceptors von Organzellen auf rote Blutkörperchen der Aviditätsfaktor zurzeit das einzige, die Erscheinungen einigermaßen ordnende Moment darstellt.

B. Übergang hämolytischer Amboceptoren von Organzellen auf Erythrocyten.

I. Übergang hämolytischer Amboceptoren von homologen Organzellen auf homologe Erythrocyten.

Das Verhalten der Blutkörperchen in den Versuchen von Philosophow sowie in den eben geschilderten hatte gezeigt, daß durch den Übergangsversuch ein gewisser Einblick in die Beziehungen zwischen Receptoren und Amboceptoren erhalten werden kann. Bei Anwendung der gleichen Blutkörperchen als abgebende und empfangende Elemente ersieht man, daß die im vorigen Kapitel besprochene „Avidität“ der Amboceptoren je nach der Individualität des jeweiligen Amboceptors in weiten Grenzen schwankt. Es wird also hier die Aviditätsgröße, von der man jedenfalls aussagen kann, daß sie sowohl von dem Amboceptor wie von dem Receptor abhängt, bei konstantem Verhalten der Receptoren nur insoweit bestimmt, als ihre Variation von der Konstitution des Amboceptors oder, exakter ausgedrückt, von der Gesamtheit der in einem hämolytischen Serum enthaltenen Partialamboceptoren abhängt.

Bestimmt man umgekehrt die Aviditätsverhältnisse, wie sie beim Übergang eines und desselben Amboceptors von homologen auf heterologe Blutkörperchen in die Erscheinung treten, wie dies im vorigen Abschnitt geschah, so bekommt man die andere Seite des Aviditätsproblemes zu sehen, d. h. es treten vor allem Aviditätsdifferenzen insoweit hervor, als dieselben von den Receptoren abhängig sind. So sind wir, indem wir diese Betrachtungsweise an die entsprechenden Versuche anlegten, zum Schluß gelangt, daß die Receptoren heterologer

Blutkörperchen eine geringere Verwandtschaft zu Amboceptoren besitzen als die Receptoren der homologen Blutkörperchen.

Wenn wir hier im Sinne der Ehrlichschen Theorie von Receptoren der Blutkörperchen sprechen, so können wir zunächst hypothetische Elemente aus der Betrachtung in weitem Maße ausschalten. Die Bindung des Amboceptors an die roten Blutkörperchen ist eine Tatsache, und die Einführung des Receptors bedeutet zunächst weiter nichts als ein ordnendes Prinzip. Die Receptoren sind, ganz allgemein gesprochen, diejenigen Orte im Blutkörperchen, die bei der Amboceptorbindung den hämolytischen Immunkörper aufnehmen. Über ihre Topik, ihre Größe, ihre Beschaffenheit und über das Wesen der Amboceptorbindung durch dieselben wissen wir nichts. Bisher hat die Annahme dieser Receptoren genügt, um die beobachteten Tatsachen einfach und in geordneter Weise auszudrücken, und das Ehrlichsche Pluralitätsprinzip, auf Amboceptoren und Receptoren angewandt, hat sich von ganz außerordentlichem heuristischen Wert erwiesen. Ob wir mit der bis jetzt geltenden Vorstellungsweise vollständig auskommen, wird noch weiterhin zu betrachten sein.

Die Bedeutung der Receptoren über die hier angenommene Grenze hinaus ist ferner abhängig von der Einführung einer Hypothese, die den wesentlichen Bestandteil der Ehrlichschen Theorie bildet. Die Bindung der Amboceptoren durch die Receptoren steht in untrennbarem Zusammenhang mit der Genese der ersteren. Die Verwandtschaft zwischen Receptor und haptophorer Gruppe des Amboceptors ist die wesentliche Bedingung der Amboceptorproduktion, und dieser Zusammenhang ist wiederum die Voraussetzung für die Bindungserscheinungen, wie wir sie direkt beobachten können. Das Vorhandensein von Receptoren kann sich also nach dieser Anschauung auf zweierlei Weise dokumentieren: 1. durch die *Bindung von Amboceptor* (spezifische Bindung) und 2. durch die *Auslösung der Amboceptorbildung*.

Daß die Bindung des Amboceptors als solche an und für sich das Vorhandensein von Receptoren nicht zur unbedingten Voraussetzung hat, ist noch zu erörtern. Die immunisatorische Entstehung von Amboceptoren dagegen scheint für den Anhänger der Ehrlichschen Theorie unbedingt an die Ingerenz von Receptoren gebunden.

Nachdem wir nun wissen, daß hämolytische Amboceptoren nicht nur durch Immunisierung mit Erythrocyten erzeugt werden, sondern daß sie auch als Reaktionsprodukt auf die Einführung anderer Körperzellen, Flimmerepithelien, Spermatozoen, Leberzellen entstehen, sind wir vom Standpunkt der Ehrlichschen Theorie genötigt, auch diesen Zellen Receptoren zuzuschreiben, die zum Teil mit den Receptoren der Erythrocyten identisch sind. Wir sind genötigt, zunächst zwischen Erythrocyten und Gewebszellen der gleichen Spezies eine partielle Receptorengemeinschaft anzunehmen, und zwar in ähnlicher Art, wie wir sie zwischen Erythrocyten verschiedener Blutarten, z. B. Ziegen- und Rinderblut, voraussetzen müssen.

Eine derartige Receptorengemeinschaft kann sich nun nicht allein rein quantitativ in dem Übergang der Amboceptoren von Blutkörperchen auf Körperzellen und umgekehrt dokumentieren, sondern die Modalitäten dieses Überganges müssen nach unseren Erwartungen ähnliche Differenzen der Avidität erkennen lassen, wie sie sich bei Blutkörperchen verschiedener Spezies gezeigt hatten.

Daß zwischen den Receptoren der Erythrocyten und der Gewebszellen bei vorhandener Receptorengemeinschaft derartige Differenzen der Avidität gegenüber dem hämolytischen Immunkörper bestehen, hat schon v. Dungern[1]) bei seinen Versuchen mit Flimmerepithelzellen nachzuweisen versucht.

v. Dungern beobachtete, daß ein Rinder-Flimmerepithelimmunserum, das neben einer spezifischen Affinität zu Rinder-Flimmerepithel auch auf Rinderblutkörperchen wirkte, seiner hämolytischen Fähigkeiten verlustig ging, wenn den Blutkörperchen gleichzeitig Flimmerepithelien beigefügt wurden. Dagegen wurde die globulizide Funktion von hämolytischen Amboceptoren, die durch Behandlung mit Rinderblut erzeugt waren, durch Epithelzusatz in keiner Weise beeinflußt. v. Dungern sieht in diesem Verhalten den Ausdruck differenter chemischer Affinitäten der verschiedenen Gewebszellen zu den einzelnen Immunkörpern, die sich in erster Linie mit den sich darbietenden Receptoren der jeweiligen stärksten Avidität vereinigen. In analoger Weise zeigte Moxter, daß ein durch

[1]) v. Dungern, Spez. Immunserum geg. Epithel. Münch. med. Wochenschr. 1899, 1228.

Behandlung mit Hammelspermatozoen gewonnenes Immunserum, dem gleichzeitig eine nicht unerhebliche Wirkung für Hammelblut zukam, durch geeigneten Zusatz von Hammelspermatozoen seiner hämolytischen Kraft beraubt wurde. Auch er sieht hierin einen Beweis dafür, daß die Affinität des Immunkörpers zu den Spermatozoen größer ist als zu den homologen roten Blutkörperchen. Es sei an dieser Stelle kurz darauf hingewiesen, daß diesen Versuchen eine Beweiskraft nicht zuerkannt werden kann, da die in den genannten Experimenten zur Verfügung stehende Komplementmenge von dem Antigen-Antikörper-Komplex der mit ihrem spezifischen Immunserum digerierten Organzellen quantitativ beansprucht wird. Es kann somit eine Sensibilisierung der gleichzeitig hinzugefügten Erythrocyten durch die Interferenz des sich gleichzeitig vollziehenden Komplementbindungsprozesses larviert werden.

Für eine eingehende Untersuchung derartiger, die Aviditätszustände der Zellen betreffender Fragen erscheint der Bindungsversuch nicht als ausreichend, da er nur nach der rein qualitativen Seite hin als ein Maßstab der Avidität angesehen werden kann. Es dürfte aber wohl keinem Zweifel unterliegen, daß für eine eingehende Betrachtung des Aviditätsproblems auch der quantitative Faktor der Bindungsintensität berücksichtigt werden muß, für die als Maß der Festigkeitsgrad des entstandenen Reaktionsproduktes zu gelten hat. Unter diesem Gesichtspunkte erscheint die Methodik des Amboceptorüberganges als besonders geeignet, um so mehr, als sie auch imstande ist, über Wechselbeziehungen zwischen verwandten Gewebs- und Blutreceptoren Aufschluß zu geben.

Was für uns das Studium dieser Aviditätsverhältnisse als besonders interessant erscheinen ließ, sind Erwägungen, die sich an die Anschauungen Ehrlichs über die physiologische Funktion der Receptoren anschließen[1]). Es wäre müßig, in dieser Hinsicht ins einzelne gehende Hypothesen aufzustellen, die ihrem Wesen nach außerhalb des Bereiches des Experimentes stehen würden. Ganz allgemein darf man aber wohl eine hypothetische Voraussetzung machen: Wenn die Receptoren

[1]) Paul Ehrlich, Spezielle Pathologie und Therapie von Nothnagel, Bd. 8: Leukämie. Schlußbetrachtungen S. 163 bis 185.

der Zellen zur Aufnahme von Nahrungsstoffen dienen, und wenn die Blutkörperchen mit ihrem Receptorenapparat, wie es Ehrlich im Anschluß an eine Vorstellung Mieschers annimmt, hierbei als Vermittler dienen, so kann man sich von den hier notwendigen Übergängen von Receptor zu Receptor ein gewisses Bild machen. Ebenso wie dieser Übergang des Amboceptors von Blutkörperchen zu Blutkörperchen sich vollzieht, kann der Übergang derjenigen Substanz, deren Aufnahme die Receptoren physiologischerweise dienen, stattfinden. Es kann so wohl ein Übergang innerhalb der Blutbahn zwischen Blutkörper und Blutkörperchen sich vollziehen, ferner ein Austausch von Blutkörperchen zu Capillarwand und umgekehrt, und endlich zwischen Capillarwand und Organzellen. Richtung und Maß dieser Übergänge müßten dann bestimmt werden durch die Aviditäten, deren Wirken wir bei den Beziehungen der Amboceptoren zu Receptoren kennen gelernt haben. Man mußte also erwarten, gerade zwischen Blutkörperchen und Körperzellen markante Aviditätsunterschiede zu finden.

Was die Technik derartiger Übergangsversuche betrifft, so bietet sich vorläufig nur die Möglichkeit, den Übergang des Amboceptors von Organzellen auf Erythrocyten zu studieren; denn nur für diesen Fall sind brauchbare Kriterien vorhanden. Die Bindung von hämolytischen Amboceptoren läßt sich dadurch nachweisen, daß man mit Hilfe der Hämolyse den Defekt an Amboceptor mißt, den die Flüssigkeit erleidet. Dagegen gibt es keine sichere Methode, um die Bindung von Amboceptor durch Untersuchung der Körperzellen selbst nachzuweisen. Die Hämolyse in komplementhaltigem Serum zeigt das Vorhandensein amboceptorbeladener Erythrocyten an. Amboceptorbeladene Organzellen sind nur als solche zu erkennen, insofern sie Bewegungsapparate besitzen, deren Funktion beeinträchtigt wird. In dieser Hinsicht dürften sich aber bei der langen Dauer der Übergangsversuche und den sonstigen Bedingungen dieser Experimente außerordentliche Schwierigkeiten ergeben.

Wir beschäftigen uns im folgenden zunächst mit dem Übergang hämolytischer Amboceptoren von Leberzellen auf rote Blutkörperchen und berücksichtigen in

dieser II. Mitteilung ausschließlich die Amboceptoren, die durch Behandlung von Kaninchen mit Blutkörperchen erzeugt sind.

Es werde zuerst der Übergang des Amboceptors von homologen Zellen auf homologes Blut betrachtet. Der Receptorenapparat der Leberzellen für hämolytische Amboceptoren ist bisher in eingehenderen Versuchen von Michaelis und Fleischmann[1]) untersucht worden. Michaelis und Fleischmann konnten bei ihren Untersuchungen, denen Experimente mit Mäuseblut-Meerschweinchen-Amboceptoren und Mäuseleber-Meerschweinchen-Amboceptoren zugrunde liegen, auf dem Wege der Absorption in den Leberzellen und roten Blutkörperchen gemeinsame Receptoren nachweisen. Sie stellten fest, daß der durch Leberzelleninjektionen erhaltene hämolytische Amboceptor von den entsprechenden Leberzellen vollkommen gebunden wurde, daß dagegen der durch Blutinjektionen gewonnene hämolytische Amboceptor durch die Leberzellen nur eine unvollständige Verankerung erfuhr. Es ist somit die Avidität des durch Blutbehandlung gewonnenen hämolytischen Amboceptors zu den artgleichen Leberzellen geringer als die auf die gleiche Zellart sich beziehende Avidität der durch Leberzelleninjektion erzeugten Amboceptoren.

Zur Technik unserer Versuche möchten wir folgendes vorausschicken:

Wir verwandten in unseren Versuchen Leberzellen vom Hammel und vom Rind. Die Leber wurde zunächst ca. $^1/_2$ Stunde unter häufigem Umschütteln der Flüssigkeit in physiologischer Kochsalzlösung gewässert und alsdann in einer Fleischmaschine möglichst fein zerkleinert. Der so entstandene Brei wurde alsdann zur Entfernung grober Gewebspartikel durch Gaze filtriert und so lange mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, bis das Zentrifugat die Suspensionsflüssigkeit der Leberzellen fast ganz klar erscheinen ließ. Beim Zentrifugieren setzen sich die den Leberzellen beigemischten Erythrocyten unter dem fast farblosen Leberzellsediment am Boden des Zentrifugierröhrchens in deutlich abzugrenzender Schicht ab, so daß es unschwer gelingt, durch Entfernung der oberen Schichten des Leberzellsedimentes eine fast von Blutkörperchen freie Zellemulsion zu erhalten. Wir verwandten in unseren Versuchen

---

[1]) Michaelis und Fleischmann, Über die Erzeugung von Antikörpern durch Injektion artfremder Leberzellen. Zeitschr. f. klin. Med. 58, 463, 1906.

eine ca. 10%ige Leberzellenaufschwemmung, die entsprechend dem Gewicht des Zellsedimentes hergestellt wurde. Die so erhaltenen Suspensionen wurden meist frisch benutzt, häufig jedoch auch bei — 10 bis 12° im Frigo aufbewahrt. Sie zeigten auch nach längerem Aufenthalte im Frigo keine wesentlichen Veränderungen ihres Bindungsvermögens. Vor Anstellung jedes neuen Versuchs wurde die Suspension von neuem zentrifugiert und mit physiologischer Kochsalzlösung auf das ursprüngliche Volumen wieder aufgefüllt.

Bei dem im Überspringungsversuch erforderlichen einstündigen Aufenthalte der Mischung von Organzellen und roten Blutkörperchen bei 40° im Wasserbade tritt das Korschun-Morgenrothsche[1]) Phänomen der Organextrakthämolyse interferierend auf, das einwandsfrei umgangen werden mußte, wenn eindeutige Resultate beim Übergang des Amboceptors von Leberzellen auf rote Blutkörperchen gewonnen werden sollen. Wir erreichten dies durch Zusatz von auf 65° erhitztem Serum, das bekanntlich nach den Untersuchungen der genannten Autoren die hämolytische Kraft der Organextrakte aufzuheben imstande ist. Durch eine Reihe von Versuchen stellten wir fest, daß der Übergang des Amboceptors von Blutkörperchen auf Blutkörperchen durch ein serumhaltiges Medium hindurch in keiner Weise beeinträchtigt wird.

Wir geben im folgenden unsere Versuchsprotokolle wieder:

Versuch 3.

23. II. 1911. Übergang des Zg.-Kan.-Amboceptors von Hammelleber auf Zg.-Blut.

Hammelleberzellen vom 14. II. 1911, 10%, 1,0 ccm.

Zg.-Kan.-Amboceptor vom 23. I. 1911. Lösende D. f. Ziegenblut: 0,25 $^1/_{100}$.

M.-S. vom 21. II. 1911.

Je 1,0 ccm 10%ige Hammelleberaufschwemmung.

Gesamtvolumen 2,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboceptors	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,25 $^1/_{10}$	10
2. 0,5 $^1/_{10}$	20
3. 0,75 $^1/_{10}$	30
4. 1,0 $^1/_{10}$	40

[1]) Korschun und Morgenroth, Über die hämolytischen Eigenschaften von Organextrakten. Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 37, 870.

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	20 l. D.	30 l. D.	40 l. D.
1,0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
0,5	stark	"	"	"
0,3	mäßig	"	"	"
0,2	schwach	stark	"	"

Kontrollen:

Suspensionsfl.	+ Amb.	+ Kpl.	+ Zg.-Bl.	Hämolyse
1,0	0,25 1/100	0,1	1,0	kompl.
1,0	—	0,1	1,0	Zönchen

Übergangsversuch (Zusatz von 1 ccm 1/5-Zg.-Serum 1/2 Std. 65°).

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm	
1	f. kompl.	ohne Kompl. 0
2	kompl.	
3	"	
4	"	

Kontrollen:

Leberzellen	Zg.-Serum	Zg.-Blut	Kompl.	Häm.
0,5	0,5 1/5	0,5	0,1	Spur

Es zeigt zunächst dieser Versuch die auch in den späteren Versuchen immer wiederkehrende Tatsache, daß **Hammelleberzellen Zg.-Kan.-Amboceptor binden.** Das Bindungsvermögen der Hammelleberzellen für Zg.-Kan.-Amboceptor beträgt in dem vorliegenden Falle bei Darbietung von 10 Amboceptoreinheiten ca. 5 bis 6 lösende Dosen.

Wie der Überspringungsversuch nun ergibt, erfolgt bei ursprünglicher Bindung von ca. 5 bis 6 lösenden Dosen der Übergang von fast einer Amboceptoreinheit auf das frisch hinzugefügte Blut. Die Mitwirkung gleichzeitiger hämolytischer Einflüsse von seiten der Leberzellen scheiden mit Sicherheit die zugehörigen Kontrollen ohne Komplementzusatz aus. Ergibt somit dieser Versuch das Resultat, daß der **Übergang von Zg.-Kan.-**

Amboceptor von Hammelleberzellen auf Ziegenblut sich leicht vollzieht, so gibt er doch über die Modalitäten dieses Übergangs nur wenig Aufschluß.

Versuch 4.

29. IV. 1911. Übergang des Zg.-Kan.-Amboceptors von Hammelleber auf Zg.-Blut.

Hammelleberzellen vom 29. IV. 1911, 10%, 1,0 ccm.

Zg.-Kan.-Amboceptor vom 17. XII. 1910. Lösende D. f. Zg.-Blut: 0,5 $^1/_{100}$.

M.-S. vom 29. IV. 1911.

Je 1,0 ccm 10%ige Hammelleberaufschwemmung.

Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboceptors	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,5 $^1/_{10}$	10
2. 0,75 $^1/_{10}$	20
3. 1,0 $^1/_{10}$	30
4. 1,25 $^1/_{10}$	25

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	25 l. D.
1,0	kompl.	kompl.	kompl.	—
0,5	„	„	„	kompl.
0,3	f. kompl.	„	„	„
0,2	—	f. kompl.	f. kompl.	„
0,15	—	—	f. kompl.	f. kompl.
0,12	—	—	—	f. kompl.

Kontrollen:

Suspensionsfl.	+ Amb.	+ Kompl.	+ Zg.-Blut	Hämolyse
1,0	0,5 $^1/_{100}$	0,1	1,0	kompl.
1,0	—	0,1	1,0	Spürchen

Übergangsversuch (Zusatz von 1 ccm $^1/_5$-Hammelserum, $^1/_2$ Std., 65°).

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	„	
3	„	
4	„	

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Zg.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5 1/5	0,5	0,1	f. 0

Haben wir in Versuch 3 festgestellt, daß eine Bindung von 5 bis 6 Einheiten durch die Leberzellen bei Zusatz von 10 Amboceptoreinheiten erfolgt, so zeigt die in diesem Versuche verwendete, in gleicher Weise hergestellte Leberzellaufschwemmung nur ein sehr geringes Bindungsvermögen für den benutzten Zg.-Kan.-Amboceptor. So dürften die Leberzellen von den ihnen dargebotenen Amboceptoreinheiten hier stets nur ca. 1 Einheit gebunden haben. Wir sehen nun trotz dieser minimalen Bindung von ca. 1 lösenden Dosis im Übergangsversuch in sämtlichen Röhrchen eine komplette Hämolyse des frisch hinzugefügten Ziegenblutes auftreten. Es geht somit die von den Leberzellen gebundene einzige Amboceptoreinheit auf die frisch zugesetzten homologen Erythrocyten über.

Es steht dies Ergebnis mit sämtlichen Erfahrungen, wie sie beim Übergang des Amboceptors von gleichen auf gleiche Blutkörperchen gemacht werden, in einem markanten Gegensatze. Es weist dieses Resultat darauf hin, daß wir hier mit anderen Gesetzmäßigkeiten zu rechnen haben, als wir sie für den Übergang von Amboceptoren von Blut zu Blut feststellen konnten. Inwieweit derartige Phänomene unter dem Gesichtspunkte konkurrierender Aviditäten ihre Erklärung finden, wird noch weiter zu erörtern sein.

Nachdem sich so aus dem Studium des Amboceptorüberganges von Leberzellen auf Blutkörperchen Differenzen gegenüber den Verhältnissen des Amboceptorüberganges von Blutkörperchen auf homologes Blut ergeben hatten, Resultate, auf die noch einzugehen sein wird, sind wir in unseren weiteren Versuchen dazu übergegangen, die bei den Leberzellen gewonnenen Erfahrungen auch auf andere Organzellen zu übertragen.

Für die Wahl der Spermatozoen, die wir in folgendem verwandten, war vor allem maßgebend, daß es sich einerseits um Zellen handelt, denen in Analogie zu den roten Blutkörperchen eine gewisse vitale Selbständigkeit auch außerhalb des Organismus zukommt, und daß bereits die Untersuchungen von

Moxter[1]) eine partielle Receptorengemeinschaft zwischen Erythrocyten und Spermatozoen der gleichen Spezies ergeben hatten. Die Versuchsanordnung der folgenden Experimente unterschied sich nicht wesentlich von der früheren Methodik.

Die Spermatozoenaufschwemmung gewannen wir dadurch, daß wir Nebenhoden von Hammeln oder Rindern fein zerschnitten, die Gewebsstücke mit physiologischer Kochsalzlösung in der Reibschale auspreßten und die so gewonnenen Zellen mehrfach in physiologischer Kochsalzlösung wuschen. Bei vorsichtiger Abtrennung des Nebenhodens vom Hoden gelingt es unschwer, eine Spermatozoenaufschwemmung zu erhalten, die nur wenig Blutkörperchen enthält. Die unmittelbar nach ihrer Herstellung aus frischen Nebenhoden gewonnenen Suspensionen zeigten immer eine lebhafte Bewegung der Spermatozoen, die bei vielen Individuen auch nach zweitägiger Aufbewahrung der Aufschwemmung im Eistopf nachzuweisen war, nachdem die Spermatozoen durch den Aufenthalt bei Zimmertemperatur das Stadium der Kältestarre überwunden hatten.

Die so gewonnenen Spermatozoensuspensionen zeigten bei frischer Verwendung keine Hämolyse im Sinne der Organextrakthämolyse. Erst nach viertägigem Verweilen bei 0° begannen die Spermatozoenaufschwemmungen gleichfalls hämolytisch zu wirken. Wir haben daher bei frischer Verwendung der Spermatozoenaufschwemmungen von einem Serumzusatze zur Paralysierung der Extrakthämolyse absehen können und uns auch bei zahlreichen Versuchen stets auf die Verwendung von frischen Suspensionen beschränkt, da nach längerem Aufenthalt im Eistopf bei 0° die Suspensionen recht beträchtliche bakterielle Verunreinigungen zeigten. Nachdem wir im Verlaufe unserer Versuche feststellen konnten, daß der Aufenthalt im Frigo bei — 10 bis 12° die Bindungsfähigkeit der Spermatozoen (ebenso wie der Leberzellen) in keiner Weise beeinträchtigt, haben wir auch in späteren Experimenten ältere eingefrorene Spermatozoenaufschwemmungen benutzt, denen zur Aufhebung eines etwaigen hämolytischen Effektes im Übergangsversuch auf 65° erhitztes Serum in den bei den Protokollen angegebenen Mengen hinzugefügt wurde. Wir beschäftigen uns auch hier zunächst mit dem Übergang des Amboceptors von Spermatozoen auf Blutkörperchen der gleichen Spezies.

---

[1]) Moxter, Über ein spezifisches Immunserum gegen Spermatozoen. Deutsche med. Wochenschr. 1900, 61.

Versuch 5.

19. V. 1911. Übergang des Hammel-Kan.-Amboceptors von Widderspermatozoen auf Hammelblut.

Hammelspermatozoen vom 18. V. 1911.

Hammel-Kan.-Amboceptor vom 25. I. 1911. Lösende D. f. Hammelblut: $0{,}4\,^1/_{1000}$.

M.-S. vom 15. VIII. 1911.

Je 1 ccm Widderspermatozoen.

Gesamtvolumen 3 ccm.

Mengen des Hammel-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptor-Einheiten
1. $0{,}12\,^1/_{100}$	3
2. $0{,}24\,^1/_{100}$	6
3. $0{,}36\,^1/_{100}$	9
4. $0{,}48\,^1/_{100}$	12
5. $0{,}60\,^1/_{100}$	15
6. $0{,}80\,^1/_{100}$	20
7. $1{,}20\,^1/_{100}$	30

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	H.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 3 l. D.	6 l. D.	9 l. D.	12 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	30 l. D.
1,0	1,0	0,1	mäßig	stark	stark	f. g. kompl.	f. g. kompl.	kompl.	kompl.
0,5	1,0	0,1	mäßig-stark	„	„	stark	f. kompl.	f. kompl.	„
0,3	1,0	0,1	„	mäßig	„	„	„	„	f. kompl.
0,2	1,0	0,1	—	—	—	„	stark	„	„
0,15	1,0	0,1	—	—	—	—	mäßig-stark	stark	„
0,1	1,0	0,1	—	—	—	—	—	—	„

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Spermatozoen + 0,1 ccm Kompl.: f. 0.

Übergangsversuch.

Röhrchen	Zusatz von 0,1 ccm Kompl.	
1	stark	ohne Kompl. f. 0
2	praktisch kompl.	
3	„ „	
4	„ „	
5	„ „	
6	kompl.	
7	„	

Kontrollen:

Spermatozoen	H.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5	0,1	Spürchen

Suspensionsfl.	H.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
1,0	1,0	0,1	$0{,}4\,^1/_{1000}$	kompl.

Es kommt hiernach den Spermatozoen eine erheblichere Avidität den Blut-Kan.-Amboceptoren gegenüber zu. So werden in dem Versuch 5 von 9 lösenden Dosen ca. 7, von 12 Einheiten ca. 9, von 15 ca. 12, von 20 ca. 14 und von 30 ca. 20 Einheiten gebunden. Immerhin ist auch hier die Avidität des Hammel-Kan.-Amboceptors zu den Receptoren der Widderspermatozoen relativ gering, da bereits 3 lösende Dosen keine vollständige Bindung mehr erfahren. Der Übergang einer Amboceptoreinheit vollzieht sich hier bei Darbietung von 6 lösenden Dosen, von denen, wie wir nach dem Resultat der Abgußuntersuchungen annehmen dürfen, ca. 4 gebunden werden.

Versuch 6.

15. VII. 11. Übergang des Zg.-Kan.-Amb. von Widderspermatozoen auf Zg.-Blut.

Widderspermatozoen vom 8. VII. 11.
Zg.-Kan.-Amb. vom 22. IV. 11. Lösende D. f. Zg.-Blut: $0{,}1\,{}^1/_{100}$.
M.-S. vom 10. VII. 11.
Je 1 ccm Widderspermatozoen.
Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Mengen des Zg.-Kan.-Amb.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. $0{,}5\,{}^1/_{100}$	5
2. $1{,}0\,{}^1/_{100}$	10
3. $1{,}5\,{}^1/_{100}$	15
4. $2{,}0\,{}^1/_{100}$	20

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Zg.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 5 l. D.	10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.
1,5	1,0	0,1	mäßig-stark	f. kompl.	kompl.	kompl.
0,6	1,0	0,1	schwach	mäßig	mäßig	f. kompl.
0,3	1,0	0,1	—	schwach	„	stark-mäßig
0,15	1,0	0,1	—	—	—	schwach

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Spermatozoen + 0,1 ccm Kompl.: 0.

Übergangsversuch.

Röhrchen	Zusatz von 0,2 ccm Kompl.	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	„	
3	„	
4	„	

Kontrollen:

Spermatozoen	Zg.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
0,5	0,5	0,2	—	Spur, schwach
Suspensionsfl.	Zg.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
0,5	0,5	0,2	0,1 $^{1}/_{100}$	kompl.

Was Versuch 6 betrifft, so tritt auch hier ein nicht unbeträchtliches Bindungsvermögen der Widderspermatozoen für den Zg.-Kan.-Amboceptor zutage. Der Amboceptorübergang erfolgt hier bei Darbietung von 5 Amboceptoreinheiten, von denen ca. 4 gebunden sein dürften.

Analoge Verhältnisse treffen wir beim Übergang des Amboceptors von Rinderspermatozoen auf Rinderblut an.

Versuch 7.

12. V. 11. Übergang des Rd.-Kan.-Amb. von Rd.-Spermatozoen auf Rd.-Blut.

Rd.-Spermatozoen vom 12. V. 11.

Rd.-Kan.-Amb. vom 15. III. 11 (gelbes Kan.). Lösende D. f. Rd.-Blut: 0,3 $^{1}/_{100}$.

M.-S. vom 8. V. 11.

Je 1 ccm Rd.-Spermatozoen.

Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Mengen des Rd.-Kan.-Amb.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,30 $^{1}/_{10}$	10
2. 0,45 $^{1}/_{10}$	15
3. 0,60 $^{1}/_{10}$	20
4. 0,75 $^{1}/_{10}$	25

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Rd.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	25 l. D.
1,0	1,0	0,1	stark	f. kompl.	kompl.	kompl.
0,5	1,0	0,1	schwach	mäßig	f. kompl.	„
0,3	1,0	0,1	Spur	schwach	mäßig	stark
0,2	1,0	0,1	„	Spur	schwach	schwach
0,15	1,0	0,1	gelblich	„	Spur	„

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Spermatozoen + 0,1 ccm Kompl.: f. 0.

Übergangsversuch.

Röhrchen	Zusatz von 0,1 ccm Kompl.	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	„	
3	„	
4	„	

Kontrollen:

Spermatozoen	Rd.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5	0,1	Spur

Suspensionsfl.	Rd.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
1,0	1,0	0,1	0,3 $^1/_{100}$	kompl.

Versuch 8.

20. V: 11. **Übergang des Rd.-Kan.-Amb. von Rd.-Spermatozoen auf Rd.-Blut.**

Rd.-Spermatozoen vom 18. V. 11.

Rd.-Kan.-Amb. vom 15. III. 11 (gelb. Kan). Lösende D. f. Rd.-Blut: 0,4 $^1/_{100}$.

M.-S. vom 15. V. 11.

Je 1 ccm Rd.-Spermatozoen.

Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Mengen des Rd.-Kan.-Amb.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,12 $^1/_{10}$	3
2. 0,24 $^1/_{10}$	6
3. 0,36 $^1/_{10}$	9
4. 0,48 $^1/_{10}$	12
5. 0,60 $^1/_{10}$	15
6. 0,80 $^1/_{10}$	20

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Rd.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 3 l. D.	6 l. D.	9 l. D.	12 l. D.	15 l. D.	20 l. D.
1,0	1,0	0,1	mäßig	stark	f. kompl.	f.g. kompl.	f. g. kompl.	kompl.
0,5	1,0	0,1	—	mäßig	stark	stark	f. kompl.	f. kompl.
0,3	1,0	0,1	—	—	schwach	mäßig	stark-f. kompl.	„
0,2	1,0	0,1	—	—	—	schwach	stark	stark
0,15	1,0	0,1	—	—	—	—	—	„
0,1	1,0	0,1	—	—	—	—	—	mäßig

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Spermatozoen + 0,1 ccm Kompl.: f. 0.

Übergangsversuch.

Röhrchen	Zusatz von 0,1 ccm Kompl.	ohne Kompl.
1	starke neue Häm.	0
2	prakt. kompl. neue Häm.	0
3	kompl. neue Häm.	0
4	kompl.	0
5	„	
6	„	

Kontrollen:

Spermatozoen	Rd.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
0,5	0,5	0,1	—	Spur

Suspensionsfl.	Rd.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
0,5	1,0	0,1	0,4 $^1/_{100}$	kompl.

Hier erfolgt bei Darbietung von ca. 6 lösenden Dosen, denen eine Bindung von ca. 5 lösenden Dosen entsprechen dürfte, ein Amboceptorübergang von einer Einheit. Es reicht somit die ursprüngliche Verankerung von 5 Amboceptoreinheiten aus, um den Übergang einer Einheit des Rd.-Kan.-Amboceptors von Rinderspermatozoen auf Rinderblut zu ermöglichen.

Wenn wir die Resultate der eben beschriebenen Versuche kurz zusammenfassen, so geht vor allem aus ihnen hervor, daß der Amboceptorübergang von Leberzellen und Spermatozoen auf Blutkörperchen der gleichen Spezies leicht stattfindet. Es ergeben sich hierbei Differenzen zwischen Leberzellen und Spermatozoen nach der Richtung hin, daß der Amboceptorübergang von homologen Leberzellen auf homologes Blut ganz besonders leicht sich vollziehen kann, während es zum Übergang einer Einheit von gleichartigen Spermatozoen auf homologe Erythrocyten immerhin der ursprünglichen Bindung einer vielfachen Amboceptormenge bedarf. So zeigte sich, daß selbst bei ursprünglicher Bindung von einer lösenden Dosis an Hammelleberzellen der Übergang der ganzen Einheit auf die homologe Blutart erfolgt, so daß eine Desensibilisierung der Leberzellen eintritt. Im Gegensatz hierzu erfolgt von Spermatozoen auf homologes Blut der Übergang einer Amboceptoreinheit erst bei einer Minimalquantität von ca. 4 bis 5 ursprünglich gebundenen Einheiten. Es geht dieses verschiedene Verhalten der Spermatozoen und Leberzellen bezüglich des Amboceptorübergangsphänomens parallel mit dem differenten Bindungsvermögen dieser Organzellen für hämolytische Amboceptoren, das bei Spermatozoen viel ausgesprochener erscheint als bei Leberzellen.

Wir haben in Kapitel A das Ausbleiben des Amboceptorüberganges von homologem Blut auf heterologes Blut theoretisch so ausgedrückt, daß wir annahmen, daß die Avidität der heterologen Receptoren viel zu gering ist, um das Reaktionsprodukt der unter starker Avidität sich vereinigenden homologen Receptoren und des homologen Amboceptors zu sprengen. Wir dürfen unter dieser Betrachtungsweise in dem hier vorliegenden Tatsachenmaterial bis zu einem gewissen Grade das Gegenbild zu den dort wiedergegebenen Verhältnissen erblicken. Wir haben gesehen, wie das Resultat der Abgußuntersuchungen bei unseren Organzellversuchen zeigte, daß das Bindungsvermögen der Organzell-

receptoren zur haptophoren Gruppe des hämolytischen Amboceptors nie über einen mäßigen Grad hinausgeht. Sofern man die Bindungsfähigkeit des Amboceptors als ein Maß der Avidität ansehen darf, resultiert hieraus, daß die Avidität der reagierenden Komponenten eine weit geringere ist als die Avidität zwischen dem Blut-Kan.-Amboceptor und seinen Receptoren, und daß weiter im einzelnen die Avidität der Spermatozoenreceptoren für homologe Blut-Kan.-Amboceptoren größer ist als die gleichgerichtete Avidität der Leberzellenreceptoren. Wir dürfen uns daher vorstellen, daß in den hier vorliegenden Fällen die Reaktionstendenz der homologen Blutreceptoren wohl die Kraft hat, die nur in lockerer Bindung bestehende Vereinigung des Amboceptors mit den Receptoren der Leberzellen und Spermatozoen zu spalten.

Bei der verhältnismäßig größeren Avidität der Spermatozoen-Receptoren zu dem durch Blutbehandlung gewonnenen Amboceptor gelingt dementsprechend die Sprengung des Reaktionsproduktes weniger leicht als bei der wenig aviden Verbindung zwischen homologen Leberzellen und homologem Blut-Kan.-Amboceptor.

So erklärt sich auch die beobachtete Desensibilisierung der Leberzellen, deren Avidität zu dem homologen Amboceptor viel zu gering ist, um dem Vereinigungsbestreben der zueinander stark aviden Blutreceptoren und des Blutamboceptors entgegenzuwirken. Haben wir somit in unseren bisherigen Versuchen gewisse Differenzen konstatieren können, die auf Modalitäten des Amboceptorüberganges von homologen Organzellen auf homologes Blut, gegenüber unseren Erfahrungen beim Übergang des Amboceptors, bei Verwendung von homologem Blut hinweisen, wobei auch gewisse Differenzen zwischen verschiedenen Organzellen untereinander hervortreten, so dürfte doch wohl auch hier das Prinzip der konkurrierenden Aviditäten in gleicher Weise wie bei unseren früheren Versuchen mit Blutkörperchen die Möglichkeit eines Verständnisses bieten.

II. Übergang hämolytischer Amboceptoren von homologen Organzellen auf heterologe Erythrocyten.

Wir haben uns bereits mit dem Übergang des hämolytischen Amboceptors von homologen Erythrocyten auf heterologe Blut-

zellen beschäftigt und haben hierbei in Übereinstimmung mit den Philosophowschen Resultaten festgestellt, daß unter diesen Umständen ein Übergang des Amboceptors ausbleibt.

Über die Verhältnisse, wie sie beim Übergang des Amboceptors von homologen Organzellen auf heterologe Erythrocyten vorliegen, geben die folgenden Versuche Aufschluß.

Versuch 9.

26. VIII. 11. Übergang des Zg.-Kan.-Amboceptors von Hammelleber auf Rd.-Blut.

Hammelleberzellen vom 1. VIII. 1911, 10%, 1 ccm.

Zg.-Kan.-Amboceptor vom 14. VII. 1911. (B.) Lösende D. f. Rd.-Blut: $0{,}4\,{}^{1}/_{100}$.

M.-S. vom 26. VIII. 1911.

Je 1 ccm Hammelleberzellen.

Gesamtvolumen 2 ccm.

Mengen des Zg.-Kan.-Amboceptors	Zahl der Amboceptor-Einheiten
1. $0{,}4\,{}^{1}/_{10}$	10
2. $0{,}8\,{}^{1}/_{10}$	20
3. 0,12 unverdünnt	30
4. 0,16 „	40

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Rd.-Blut ccm	Meerschw.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	20 l. D.	30 l. D.	40 l. D.
1,0	1,0	0,1	kompl.	kompl.	kompl.	—
0,5	1,0	0,1	„	„	„	kompl.
0,3	1,0	0,1	f. g. kpl.	„	„	„
0,15	1,0	0,1	—	f. kompl.	„	„
$1{,}0\,{}^{1}/_{10}$	1,0	0,1	—	—	f. kompl.	„
$0{,}75\,{}^{1}/_{10}$	1,0	0,1	—	—	—	f. kompl.

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 Kompl.: fast 0.

Übergangsversuch (Zusatz von 1 ccm ${}^{1}/_{5}$-H.-S., ${}^{1}/_{2}$ Std., 65°).

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm	ohne Kompl.
1	starke neue Häm.	0
2	f. kompl. neue Häm.	0
3	prakt. kompl. Häm.	0
4	kompl.	0

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Rd.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5 $^1/_5$	0,5	0,1	f. 0
Suspensionsfl.	Kompl.	Rd.-Blut	Amboc.	Hämolyse
1,0	0,1	1,0	0,4 $^1/_{100}$	kompl.

Versuch 10.

20. V. 1911. **Übergang des Rd.-Kan.-Amboceptors von Rd.-Spermatozoen auf Hammelblut.**

Rd.-Spermatozoen vom 18. V. 1911.

Rd.-Kan.-Amboceptor vom 15. III. 1911 (gelbes Kan.), lösende D. f. Hammelblut: 0,25 $^1/_{10}$.

M.-S. vom 15. V. 1911.

Je 1 ccm Rd.-Spermatozoen,

Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Mengen des Rd.-Kan.-Ambocept.	Zahl der Amboceptor-Einheiten für Hammelblut
1. 0,23	9
2. 0,3	12
3. 0,33	15
4. 0,5	20

Untersuchung des Abgusses.

Abguß-mengen ccm	Hammel-blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 9 l. D.	12 l. D.	15 l. D.	20 l. D.
1,0	1,0	0,1	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
0,5	1,0	0,1	f. kompl.	"	"	"
0,3	1,0	0,1	" "	f. kompl.	f. kompl.	"
0,2	1,0	0,1	mäßig	stark	" "	"
0,15	1,0	0,1	"	st.-mäßig	stark	f. kompl.
0,1	1,0	0,1	"	mäßig	"	stark

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Spermatozoen + 0,1 Kompl.: fast 0.

Übergangsversuch.

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	"	
3	"	
4	"	

Kontrollen:

Spermatozoen	Hammelblut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5	0,1	Spur

Suspensionfl.	Hammelblut	Kompl.	Amboc.	Hämolyse
1,0	1,0	0,1	0,25 $^1/_{10}$	kompl.

Versuch 11.

15. VII. 1911. Übergang des Rd.-Kan.-Amboceptors von Rd.-Spermatozoen auf Zg.-Blut.

Rd.-Spermatozoen vom 14. VII. 1911.

Rd.-Kan.-Amboceptor vom 15. III. 1911 (braunes Kan.), lösende D. f. Zg.-Blut: 0,8 $^1/_{100}$.

M.-S. vom 15. VII. 1911.

Je 1 ccm Rd.-Spermatozoen,

Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Mengen des Rd.-Kan.-Amboceptors	Zahl der Amboceptor-Einheiten f. Zg.-Blut
1. 0,54 $^1/_{10}$	6
2. 0,9 $^1/_{10}$	10
3. 1,08 $^1/_{10}$	12
4. 1,35 $^1/_{10}$	15

Abgußmengen ccm	Zg.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 6 l. D.	10 l. D.	12 l. D.	15 l. D.
1,5	1,0	0,1	Spur	Spur	schwach	mäßig-st.
0,5	1,0	0,1	fast 0	fast 0	fast 0	Spur
0,3	1,0	0,1	—	„ 0	„ 0	fast 0
0,2	1,0	0,1	—	—	—	„ 0

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Spermatozoen + 0,1 Kompl.: fast 0.

Übergangsversuch.

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm
1	kompl.
2	„ } ohne Kompl. 0
3	„
4	„

Kontrollen:

Spermatozoen	Zg.-Blut	Kompl.		Hämolyse
0,5	0,5	0,1		Spur
Suspensionfl.	Zg.-Blut	Kompl.	Amboc.	Hämolyse
1,0	1,0	0,1	0,8 $^1/_{100}$	fast kompl.

Sämtliche Versuche haben ein einheitliches Ergebnis: Von Leberzellen und Spermatozoen findet ein Übergang des Amboceptors auf die heterologe Blutart statt. Was zunächst Versuch 10 betrifft, so sehen wir auch hier entsprechend der minimalen Bindung der Leberzellen bereits bei ursprünglicher Bindung von einer Amboceptoreinheit den Übergang einer Einheit sich vollziehen, so daß eine

Desensibilisierung der Leberzellen eintritt, ähnlich wie wir dies auch in Versuch 4 beim Übergang der Amboceptoren von Leberzellen auf homologes Blut beobachtet haben. In Versuch 10 und 11 tritt von neuem das beträchtliche Bindungsvermögen der Spermatozoen für hämolytische Amboceptoren in die Erscheinung, das in Versuch 11 sogar einen ziemlich erheblichen Grad erreicht. Inwieweit in diesen Versuchen, in denen der Amboceptorübergang bei Bindung von ca. 3, bzw. 6 lösenden Dosen auf die heterologe Blutart erfolgt, der untere Grenzwert für den Übergang einer Amboceptoreinheit erreicht ist, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls zeigen diese Versuche, daß der durch Blutbehandlung erzeugte hämolytische Amboceptor offenbar selbst zu den Receptoren der heterologen Blutart weit stärkere chemische Affinitäten besitzt als zu den Receptoren der artgleichen Organzellen.

III. Übergang hämolytischer Amboceptoren von artfremden Organzellen auf homologe und heterologe Erythrocyten.

Nachdem wir in den vorangehenden Untersuchungen die Verwandtschaftsbeziehungen des hämolytischen Amboceptors zu homologen und heterologen Erythrocytenreceptoren und homologen Organzellreceptoren zum Gegenstand des Experiments gemacht hatten, lag es nahe, den Receptorenapparat heterologer Organzellen in seinem Verhältnis zum hämolytischen Amboceptor in den Kreis der Untersuchung zu ziehen. Die in dieser Richtung unternommenen Versuche haben nun zu Resultaten geführt, die das Verständnis der den vorangehenden Untersuchungen zugrunde liegenden Phänomene erheblich zu komplizieren geeignet sind. Wir berichten im folgenden über unsere Versuche mit Meerschweinchen- und Kaninchenleberzellen, die als Repräsentanten heterologer Organzellen gewählt wurden, und betrachten zunächst die Ergebnisse bei Anwendung von Meerschweinchenleberzellen.

Die Herstellung des Leberbreies geschah in der bereits weiter oben angegebenen Weise. Es kam eine 10%ige Leberzellaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung zur Verwendung. Die Anordnung der Versuche unterschied sich nicht von derjenigen der bisherigen Experimente.

Versuch 12.

9. III. 1911. Übergang des Zg.-Kan.-Amb. von Meerschweinchenleber auf Zg.-Blut.

Meerschweinchenleberzellen vom 1. III. 1911, 10%, 1,0 ccm.
Zg.-Kan.-Amb. vom 17. XII. 1911. Lösende D. f. Zg.-Blut: 0,25 $^{1}/_{100}$.
M.-S. vom 8. III. 1911.
Je 1 ccm 10%ige Meerschweinchenleberaufschwemmung.
Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,25 $^{1}/_{10}$	10
2. 0,38 $^{1}/_{10}$	15
3. 0,50 $^{1}/_{10}$	20
4. 0,63 $^{1}/_{10}$	25

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	25 l. D.
1,5	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
1,0	„	„	„	„
0,3	stark	„	„	„
0,2	mäßig	f. kompl.	„	„

Kontrollen:

Suspensionsfl. +	Amb. +	Kompl. +	Zg.-Blut	Hämolyse
1,0	0,25 $^{1}/_{100}$	0,1	1,0	kompl.
1,0	—	0,1	1,0	Spur

Übergangsversuch. (Leberzellen nicht hämolysierend.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz 0,1 ccm	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	„	
3	„	
4	„	

Kontrollen:

Leberzellen	Zg.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5	0,1	f. 0

Suspensionsfl.	Amb.	Zg.-Blut	Kompl.	Hämolyse
1,0	0,25 $^{1}/_{100}$	1,0	0,1	f. g. kompl.

Versuch 13.

13. III. 1911. Übergang des Zg.-Kan.-Amb. von Meerschweinchenleber auf Zg.-Blut.

Meerschweinchenleberzellen vom 1. III. 1911, 10%, 1,0 ccm.
Zg.-Kan.-Amb. vom 24. I. 1911. Lösende D. f. Zg.-Blut: 0,25 $^{1}/_{100}$.

M.-S. vom 13. III. 1911.
Je 1,0 ccm Meerschweinchenleberzellen.
Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,25 $^1/_{10}$	10
2. 0,38 $^1/_{10}$	15
3. 0,50 $^1/_{10}$	20
4. 0,63 $^1/_{10}$	25

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Zg.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	25 l. D.
1,5	1,0	0,1	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
1,0	1,0	0,1	f. kompl.	"	"	"
0,3	1,0	0,1	schwach	f. kompl.	f. kompl.	f.g.kompl.
0,2	1,0	0,1	Spur	mäß.-stark	stark	f. kompl.

Kontrolle:
1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 ccm Kompl.: fast 0.
Übergangsversuch. (Ohne Zusatz von Serum.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz 0,2 ccm	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	"	
3	"	
4	"	

Kontrollen:

Leberzellen	Zg.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
0,5	0,5	0,2	—	schwach
Suspensionsfl. 0,5	0,5	0,2	0,25 $^1/_{100}$	kompl.

Versuch 14.

23. III. 1911. Übergang des Zg.-Kan.-Amb. von Meerschweinchenleber auf Zg.-Blut.

Meerschweinchenleberzellen vom 10. VIII. 1911.
Zg.-Kan.-Amb. vom 22. IV. 1911 (C.). Lösende D. f. Zg.-Blut: 0,1 $^1/_{100}$.
M.-S. vom 19. VIII. 1911.
Je 1 ccm Meerschweinchenleberzellen.
Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,1 $^1/_{10}$	10
2. 0,2 $^1/_{10}$	20
3. 0,3 $^1/_{10}$	30
4. 0,4 $^1/_{10}$	40

Abgußmengen ccm	Zg.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	20 l. D.	30 l. D.	40 l. D.
1,0	1,0	0,1	kompl.	kompl.	kompl.	—
0,5	1,0	0,1	mäßig	"	"	kompl.
0,3	1,0	0,1	schwach	stark	"	"
0,15	1,0	0,1	—	mäßig	st.-mäßig	f. kompl.
$1{,}0\ ^1/_{10}$	1,0	0,1	—	—	mäßig	stark
$0{,}75\ ^1/_{10}$	1,0	0,1	—	—	—	mäßig

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 ccm Kompl.: 0.

Übergangsversuch. (Zusatz von 1 ccm $^1/_5$ H.-S., $^1/_2$ Std., 65°.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz 0,1 ccm	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	"	
3	"	
4	"	

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Zg.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	$0{,}5\ ^1/_5$	0,5	0,1	0

Suspensionsfl.	Kompl.	Zg.-Blut	Amb.	Hämolyse
1,0	0,1	1,0	$0{,}1\ ^1/_{100}$	kompl.

Wenn wir die Resultate dieser 3 Versuche ins Auge fassen, so sehen wir, daß Meerschweinchenleberzellen Zg.-Kan.-Amboceptor zu binden vermögen, und daß von den Meerschweinchenleberzellen ein Übergang des hämolytischen Amboceptors auf frisch hinzugefügtes Ziegenblut erfolgt. Das Bindungsvermögen der Meerschweinchenzellen schwankt dabei in erheblichen Grenzen, wobei wir es offen lassen müssen, inwieweit hier die Individualität des betreffenden Amboceptors oder der Zustand, die Herkunft, das Alter der Meerschweinchenleberzellen die entscheidende Rolle spielt. So werden in Versuch 13 und 14 von 10 dargebotenen Amboceptoreinheiten ca. 7, bzw. 6 Einheiten gebunden, während in Versuch 12 es bei Darbietung von 10 Einheiten nur zu einer Bindung von ca. 1 Amboceptor-Einheit kommt. Diese eine lösende Dosis geht auf das frisch hinzugefügte Ziegenblut über, so daß analog früheren Erfahrungen eine Desensibilisierung der ursprünglich mit Amboceptor besetzten Meerschweinchenleberzellen

eintritt. In Versuch 13 und 14 sehen wir den Übergang des Amboceptors auf frisches Blut bei ursprünglicher Verankerung von 6 bzw. 7 lösenden Dosen in die Erscheinung treten.

In den nächstfolgenden Versuchen wurden Rd.-Kan.-Amboceptoren verwandt und der Übergang von Meerschweinchenleberzellen auf Rinderblut bewerkstelligt.

Versuch 15.

17. III. 1911. Übergang des Rd.-Kan.-Amb. von Meerschweinchenleber auf Rinderblut.

Meerschweinchenleberzellen vom 1. III. 1911. 10%.

Rd.-Kan.-Amb. vom 15. III. 1911. Lösende D. f. Rd.-Blut: 0,25 $^1/_{100}$. (Gelbes Kaninchen.)

M.-S. vom 14. III. 1911.

Je 1,0 ccm Meerschweinchenleberzellen.

Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Rd.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,25 $^1/_{10}$	10
2. 0,38 $^1/_{10}$	15
3. 0,50 $^1/_{10}$	20
4. 0,63 $^1/_{10}$	25

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Rd.-Blut 5% ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	25 l. D.
1,5	1,0	0,1	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
1,0	1,0	0,1	"	"	"	"
0,3	1,0	0,1	stark	stark-f. kpl.	f. kompl.	f.g. kompl.
0,2	1,0	0,1	mäßig	mäßig	stark	f. kompl.

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 ccm Kompl.: fast 0.

Übergangsversuch. (Zusatz von 1 ccm $^1/_5$ H.-S., $^1/_2$ Std., 65°.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz 0,1 ccm	ohne Kompl.
1	f. kompl.	0
2	prakt. kompl.	0
3	" "	0
4	kompl.	0

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Rd.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5 $^1/_5$	0,5	0,1	fast 0
Suspensionsfl.	**Amb.**	**Rd.-Blut**	**Kompl.**	**Hämolyse**
1,0	0,25 $^1/_{100}$	1,0	0,1	kompl.

Versuch 16.

18. III. 1911. **Übergang des Rd.-Kan.-Amb. von Meerschweinchenleber auf Rd.-Blut.**

Meerschweinchenleberzellen vom 1. III. 1911, 10%, 1 ccm.

Rd.-Kan.-Amb. vom 14. III. 1911. Lösende D. f. Rd.-Blut: 1,0 1/100. (Schwarzes Kaninchen.)

M.-S. vom 14. III. 1911.

Je 1,0 ccm 10%ige Meerschweinchenleberaufschwemmung.

Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 1,0 1/10	10
2. 1,5 1/10	15
3. 2,0 1/10	20
4. 0,25 unverdünnt	25

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	25 l. D.
1,5	stark	f. kompl.	f. kompl.	kompl.
1,0	„	stark	stark	stark
0,3	mäßig	mäßig	mäßig	mäßig
0,2	schwach	schwach	„	„

Kontrollen:

Suspensionsfl. +	Amb. +	Kompl. +	Rd.-Blut	Hämolyse
1,0	1,0 1/100	0,1	1,0	f. kompl.
1,0	—	0,1	1,0	f. 0

Übergangsversuch. (Zusatz von 1 ccm 1/5 H.-Serum, 1/2 Std., 65°.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz 0,1 ccm	
1	prakt. kompl.	ohne Kompl. 0
2	„ „	
3	kompl.	
4	„	

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Rd.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5 1/5	0,5	0,1	Spur

Das Resultat der Versuche 15 und 16 beweist, daß **auch Rd.-Kan.-Amboceptoren von Meerschweinchenleberzellen verankert werden und daß ein Übergang des Rd.-Kan.-Amboceptors von Meerschweinchenleberzellen auf Rd.-Blut stattfindet.**

Bei der lockeren Verankerung des hämolytischen Amboceptors an die Meerschweinchenleberzellen, wie sie z. B. in Versuch 12 sich deutlich zeigt, war entsprechend früheren Beobachtungen und den theoretischen Anschauungen über die bei der Besitzergreifung des hämolytischen Amboceptors in Konkurrenz tretenden Aviditäten ein Amboceptorübergang von Meerschweinchenleberzellen auf heterologe rote Blutkörperchen zu erwarten. Dies zeigt folgender Versuch.

Versuch 17.

26. VIII. 1911. Übergang des Zg.-Kan.-Amb. von Meerschweinchenleber auf Rd.-Blut.

Meerschweinchenleberzellen vom 10. VIII. 1911, 10%, 1 ccm.

Zg.-Kan.-Amb. vom 14. VIII. 1911. B. Lösende D. f. Rd.-Blut: 0,4 $^1/_{100}$.

M.-S. vom 26. VIII. 1911.

Je 1 ccm Meerschweinchenleberzellen.

Gesamtvolumen 2 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,4 $^1/_{10}$	10
2. 0,8 $^1/_{10}$	20
3. 0,12 unverdünnt	30
4. 0,16 „	40

Untersuchung des Abgusses.

Abguß-mengen ccm	Rd.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	20 l. D.	30 l. D.	40 l. D.
1,0	1,0	0,1	kompl.	kompl.	kompl.	—
0,5	1,0	0,1	„	„	„	kompl.
0,3	1,0	0,1	„	„	„	„
0,15	1,0	0,1	stark	stark	„	„
1,0 $^1/_{10}$	1,0	0,1	—	—	„	„
0,75 $^1/_{10}$	1,0	0,1	—	—	—	f.g.kompl.

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 ccm Kompl.: fast 0.

Übergangsversuch. (Zusatz von 1 ccm $^1/_5$ H.-S., $^1/_2$ Std., 65°.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz 0,1 ccm	ohne Kompl.
1	starke neue Häm.	0
2	f. kompl. „ „	0
3	kompl.	0
4	„	0

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Rd.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5 1/5	0,5	0,1	fast 0

Suspensionsfl.	Kompl.	Rd.-Blut	Amb.	Hämolyse
1,0	0,1	1,0	0,4 1/100	kompl.

Versuch 18.

17. III. 11. **Übergang des Rd.-Kan.-Amb. von Meerschw.-Leber auf Zg.-Blut.**

Meerschw.-Leberzellen vom 1. III. 11, 10%, 1 ccm.

Rd.-Kan.-Amb. vom 15. III. 11. (gelbes Kan.). Lösende D. f. Zg.-Blut: 0,6 1/10.

M.-S. vom 14. III. 11.

Je 1 ccm Meerschw.-Leberzellen.

Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Rd.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,24 unverdünnt	4
2. 0,36 „	6
3. 0,48 „	8
4. 0,6 „	10

Abguß-mengen ccm	Zg.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 4 l. D.	6 l. D.	8 l. D.	10 l. D.
1,0	1,0	0,1	stark	f. kompl.	kompl.	kompl.
0,5	1,0	0,1	schwach	mäßig	stark	stark
0,4	1,0	0,1	—	schwach	mäß.-stark	mäß.-stark
0,3	1,0	0,1	—	—	—	mäßig

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 Kompl.: f. 0.

Übergangsversuch. (Zusatz von 1 ccm 1/5 Zg.-S., 1/2 Std., 65°.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm	ohne Kompl.
1	mäßig	0
2	f. kompl.	0
3	kompl.	0
4	„	0

Kontrollen:

Leberzellen	Zg.-Serum	Zg.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5 1/5	0,5	0,1	f. 0

Suspensionsfl.	Kompl.	Zg.-Blut	Amb.	Hämolyse
1,0	0,1	1,0	0,6 1/20	kompl.

In analoger Weise wurden nun auch die Versuche mit Kaninchenleberzellen angestellt, deren Resultate die folgenden Protokolle wiedergeben.

Versuch 19.

6. IX. 1911. **Übergang des Zg.-Kan.-Amb. von Kan.-Leber auf Zg.-Blut.**

Kan.-Leberzellen vom 4. IV. 1911.

Zg.-Kan.-Amb. vom 22. IV. 1911 (l.). Lösende D. f. Zg.-Blut: 0,7 $^1/_{1000}$.

M.-S. vom 6. IX. 1911.

Je 1 ccm Kan.-Leberzellen.

Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,7 $^1/_{100}$	10
2. 0,14 $^1/_{10}$	20
3. 0,21 $^1/_{10}$	30
4. 0,28 $^1/_{10}$	40

Untersuchung des Abgusses.

Abguß-mengen ccm	Zg.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	20 l. D.	30 l. D.	40 l. D.
1,0	1,0	0,1	kompl.	kompl.	kompl.	—
0,5	1,0	0,1	„	„	„	kompl.
0,3	1,0	0,1	f. kompl.	„	„	„
0,15	1,0	0,1	—	f.g.kompl.	„	„
1,0 $^1/_{10}$	1,0	0,1	—	—	f. kompl.	„
0,75 $^1/_{10}$	1,0	0,1	—	—	—	f. kompl.

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 Kompl.: 0.

Übergangsversuch. (Zusatz von 1 ccm $^1/_5$ H.-S., $^1/_2$ Std., 65°.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	„	
3	„	
4	„	

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Zg.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
0,5	0,5 $^1/_5$	0,5	0,1	—	Spur

Suspensionsfl.	H.-Serum	Zg.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
1,5	—	1,0	0,1	0,7 $^1/_{100}$	kompl.

Versuch 20.

6. IX. 1911. **Übergang des Zg.-Kan.-Amb. von Kan.-Leber auf Zg.-Blut.**

Kan.-Leberzellen vom 4. IX. 1911.

Zg.-Kan.-Amb. vom 14. VII. B., Lösende D. f. Zg.-Blut: 0,9 $^1/_{1000}$.

M.-S. vom 6. IX. 1911.
Je 1 ccm Kan.-Leberzellen.
Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,9 1/100	10
2. 0,18 1/10	20
3. 0,27 1/10	30
4. 0,36 1/10	40

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Zg.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	20 l. D.	30 l. D.	40 l. D.
1,0	1,0	0,1	kompl.	kompl.	kompl.	—
0,5	1,0	0,1	"	"	"	kompl.
0,3	1,0	0,1	f. kompl.	"	"	"
0,15	1,0	0,1	—	f.g.kompl.	"	"
1,0 1/10	1,0	0,1	—	—	f.g.kompl.	f.g.kompl.
0,75 1/10	1,0	0,1	—	—	—	"

Kontrolle:
1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 Kompl.: 0.

Übergangsversuch. (Zusatz von 1 ccm 1/5 H.-S., 1/2 Std., 65°.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	"	
3	"	
4	"	

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Zg.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
0,5	0,5 1/5	0,5	0,1	—	—

Suspensionsfl.	H.-Serum	Zg.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
1,0	—	1,0	0,1	0,9 1/1000	kompl.

Versuch 21.

5. IV. 1911. Übergang des Rd.-Kan.-Amb. von Kan.-Leber auf Rd.-Blut.

Kan.-Leberzellen vom 4. IV. 1911, 10%, 1 ccm.

Rd.-Kan.-Amb. vom 15. III. 1911 (gelbes Kan.), Lösende D. f. Rd.-Blut: 0,25 1/100.

M.-S. vom 5. IV. 1911.
Je 1 ccm Kan.-Leberzellen.
Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Rd.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,25 $^1/_{10}$	10
2. 0,38 $^1/_{10}$	15
3. 0,50 $^1/_{10}$	20
4. 0,63 $^1/_{10}$	25

Untersuchung des Abgusses.

Abguß-mengen ccm	Rd.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	25 l. D.
1,5	1,0	0,1	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
1,0	1,0	0,1	"	"	"	"
0,3	1,0	0,1	stark	"	"	"
0,2	1,0	0,1	mäß.-stark	stark	f.g.kompl.	"

Kontrolle:
1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 Kompl.: f. 0.

Übergangsversuch. (Zusatz von 1 ccm $^1/_5$ H.-S. $^1/_2$^{h}. 65°.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm	
1	kompl.	ohne Kompl. 0
2	"	
3	"	
4	"	

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Rd.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
0,5	0,5 $^1/_5$	0,5	0,1	—	f. 0

Suspensionsfl.	H.-Serum	Rd.-Blut	Kompl.	Amb.	Hämolyse
1,0	—	1,0	0,1	0,25 $^1/_{100}$	kompl.

Es vermögen somit die Leberzellen des Kaninchens hämolytische Amboceptoren, die durch Blutbehandlung von Kaninchen gewonnen sind, zu verankern und auf frisch hinzugefügtes Blut abzugeben in der gleichen Weise, wie wir dies bei Verwendung von homologen Organzellen und bei Verwendung von Leberzellen des Meerschweinchens beobachtet haben. Das Bindungsvermögen ist sowohl für Rd.-Kan.-Amboceptoren wie für Zg.-Kan.-Amboceptoren sehr gering und dürfte kaum eine Amboceptoreinheit wesentlich überschreiten. Demgegenüber verfügen wir über Versuche, in denen bei reichlicherer Amboceptorverankerung durch die gleiche Kaninchenleberzellenaufschwemmung nur ein sehr geringer Amboceptorübergang stattfand, ohne daß wir hierfür eine vollgültige Erklärung haben.

Möglicherweise spielen hier antireaktive Einflüsse des Hammelserums, wie sie von Liefmann und Stutzer[1]) beschrieben worden sind, eine Rolle. Der folgende Versuch möge hier als Beleg dienen.

Versuch 22.

8. IV. 1911. Übergang des Zg.-Kan.-Amb. von Kan.-Leber auf Zg.-Blut.

Kan.-Leberzellen vom 4. IV. 1911, 10%, 1 ccm.
Zg.-Kan.-Amb. vom 24. I. 1911. Lösende D. f. Zg.-Blut: 0,15 $^1/_{100}$.
M.-S. vom 5. IV. 1911.
Je 1 ccm Kan.-Leberzellen.
Gesamtvolumen 3,0 ccm.

Menge des Zg.-Kan.-Amboc.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1. 0,15 $^1/_{10}$	10
2. 0,23 $^1/_{10}$	15
3. 0,30 $^1/_{10}$	20
4. 0,33 $^1/_{10}$	25

Untersuchung des Abgusses.

Abgußmengen ccm	Zg.-Blut ccm	M.-S. ccm	Hämolyse bei Darbietung von 10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	25 l. D.
1,2	1,0	0,1	f. kompl.	kompl.	kompl.	—
0,5	1,0	0,1	mäßig	f. kompl.	f. kompl.	f. g. kompl.
0,3	1,0	0,1	schwach	stark	stark	f. kompl.
0,2	1,0	0,1	—	mäßig	"	stark-mäß.
0,15	1,0	0,1	—	—	schwach	schwach
0,12	1,0	0,1	—	—	—	"

Kontrolle:

1,0 ccm Suspensionsfl. der Leberzellen + 0,1 Kompl.: f. 0.

Übergangsversuch. (Zusatz von 1 ccm $^1/_5$ H.-S., $^1/_2$ Std., 70°.)

Röhrchen	Kompl.-Zusatz von 0,1 ccm	ohne Kompl.
1	Spur	0
2	schwach	0
3	"	0
4	mäßig	0

Kontrollen:

Leberzellen	H.-Serum	Zg.-Blut	Kompl.	Hämolyse
0,5	0,5 $^1/_5$	0,5	0,1	f. 0
Suspensionsfl.	Amb.	Zg.-Blut	Kompl.	Hämolyse
1,0	0,15 $^1/_{100}$	1,0	0,1	f. kompl.

[1]) Liefmann und Stutzer, Beitrag zur Frage der antihämolyt. Eigenschaften d. norm. Serums. Centralbl. f. Bakt. 56, 526, 1910.

Was nun die Beziehungen zwischen hämolytischem Amboceptor und Meerschweinchen- und Kaninchenleberzellen anlangt, soweit sie sich aus den oben besprochenen Erscheinungskomplexen der Amboceptorbindung und des Amboceptorüberganges ergeben, so entsteht vor allem die Frage, ob die amboceptorbindende Fähigkeit dieser Organzellen auf eine spezifische Bindung zu beziehen ist, oder ob ihr ein adsorptiver, unspezifischer Prozeß zugrunde liegt. Wir haben bereits oben auf die Schwierigkeit hingewiesen, die der Erkenntnis einer spezifischen Amboceptorbindung der Organzellen entgegensteht, da hier für die Zellschädigung keine so leicht zu beurteilenden Merkmale existieren, wie es der Hämoglobinaustritt amboceptorbeladener Erythrocyten in komplementhaltigem Serum darstellt. Wenn man den Ehrlichschen Receptorenbegriff als Kriterium der spezifischen Bindung voraussetzt, so ist bekanntlich eine spezifische Bindung nur dann mit Sicherheit als vorhanden anzunehmen, wenn die mit dem hämolytischen Amboceptor sich verbindende Zelle gleichzeitig die Matrix für seine Bildung zu liefern vermag. Unter diesem Gesichtspunkt konnte daher die Vereinigung zwischen Hammelleberzellen, Widder- und Rinder-Spermatozoen auf der einen Seite und Zg.- und Rd.-Kan.-Amboceptor auf der anderen Seite als eine echte Amboceptor-Receptor-Verbindung angesehen werden. In Konsequenz dieser Anschauungen muß es jedoch vorläufig offen bleiben, ob die Verankerung von Zg.- und Rd.-Kan.-Amboceptor an Meerschweinchen- und Kaninchenleberzellen im Sinne einer spezifischen Bindung gedeutet werden kann. Soweit Erfahrungen in dieser Richtung in der einschlägigen Literatur vorhanden sind — wir verweisen auf die bereits erwähnten Arbeiten von v. Dungern, Michaelis und Fleischmann und Moxter, ferner auf die Arbeit von Metalnikoff[1]) —, erstreckt sich nämlich die immunisatorische Auslösung hämolytischer Amboceptoren durch Organzellen nur auf die homologe Blutart, während Untersuchungen über die Erzeugung hämolytischer Immunkörper für eine artfremde Blutart durch Behandlung mit Organzellen nicht angestellt sind. Auf der Basis dieser Resultate ergibt sich demnach, daß die Bindung heterologer, hämolytischer

[1]) Metalnikoff, Ann. Inst. Past. 14, 1900.

Amboceptoren nicht durch die Anwesenheit von Receptoren bedingt zu sein braucht, daß aber die zunächst der Betrachtung fernliegende Möglichkeit einer Receptorengemeinschaft zwischen Blutkörperchen einer Tierart und Organzellen anderer Spezies (auch des Amboceptor liefernden Tieres) weiter zu untersuchen ist.

Wenn wir zunächst die in B I. und B II. geschilderten Versuche des Amboceptorüberganges von Zg.-Kan.- und Rd.-Kan.-Amboceptoren von Hammelleberzellen auf Ziegen- und Rinderblut ins Auge fassen, so sind zweifelsohne die weitgehendsten Analogien zu den in B III. wiedergegebenen Beobachtungen vorhanden. In sämtlichen Experimenten vollzieht sich auch dort der Amboceptorübergang auf Blut außerordentlich leicht, und das Phänomen der Desensibilisierung der Organzellen, die selbst eine gebundene Amboceptor-Einheit auf das frisch hinzugefügte Blut abgeben, ist hier wie dort zu beobachten (vgl. Versuch 4, 9, 12, 19, 20). Ebenso stimmen die Experimente beider Kapitel darin überein, daß ein Übergang sich von Organzellen auf heterologes Blut vollzieht, eine Erscheinung, die, wie ausgeführt worden ist, in Gegensatz zu dem Ausbleiben des Amboceptorüberganges von homologem auf heterologes Blut steht.

Durch zwei Differenzen unterscheidet sich besonders das Phänomen des Amboceptorüberganges von Blut zu Blut von dem Übergange des hämolytischen Immunkörpers von Organzellen auf Blut:

1. daß bei der Mehrzahl der hämolytischen Amboceptoren der Übergang einer Einheit sich erst bei ursprünglicher Bindung von 6 Amboceptoreinheiten vollzieht, und daß

2. niemals, selbst bei starker Sensibilisierung, ein Amboceptorübergang auf heterologe Erythrocyten erfolgt.

Unsere Versuche über die Art der Bindung zwischen Amboceptor und heterologen Organzellen auf dem Wege des Komplementbindungsverfahrens einen Aufschluß zu erlangen, haben zu dem Resultat geführt, daß durch Vereinigung von hämolytischem Amboceptor und heterologen Organzellen ein Komplementverbrauch nicht stattfindet.

Wir gingen bei diesen Versuchen so vor, daß wir zunächst in der üblichen Weise das Komplementabsorptionsvermögen

der als konstant verwendeten Menge von 1 ccm 5%iger Kaninchenleberzellaufschwemmung feststellten und diejenige Meerschweinchenserummenge bestimmten, bei der nach 1stündigem Kontakt mit den Leberzellen bei 37° bei Zusatz der 3fach lösenden Dosis eines bestimmten Zg.-Kan.-Amboceptors eine komplette Hämolyse des hinzugefügten 5%igen Blutes auftrat. Die Leberzellen wurden alsdann 1 Std. bei 37° mit fallenden Amboceptormengen digeriert, gewaschen, mit der eben bestimmten, den Komplementbindungseigenschaften der Organzellen allein (Dungern) Rechnung tragenden Meerschweinchenserumdosis 1 Std. bei 37° im Brutschrank vereinigt und alsdann der Komplementgehalt des Abgusses durch Amboceptor- und Blutzusatz geprüft. Der folgende Versuch sei als Beispiel wiedergegeben.

Versuch 23.

Zg.-Kan.-Amb. v. 17. XII. 10. Lösende D. f. Zg.-Blut: 0,005.
Kaninchenleberzellen v. 4. IV. 1911, 5%, 1 ccm.
Es werden folgende Röhrchen angesetzt:
Je 1 ccm Kan.-Leberzellen.
Gesamtvolumen 2,25 ccm.

	Mengen des Zg.-Kan.-Ambocept.	Zahl der Amboceptoreinheiten
1.	0,5 $^1/_{10}$	10
2.	0,75 $^1/_{10}$	15
3.	1,0 $^1/_{10}$	20
4.	1,25 $^1/_{10}$	25

Abgußmengen	Hämolyse bei Darbietung von			
ccm	10 l. D.	15 l. D.	20 l. D.	25 l. D.
1,0	kompl.	kompl.	kompl.	—
0,5	f. g. kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
0,3	f. kompl.	f. kompl.	kompl.	kompl.
0,2	—	stark	f. kompl.	f. kompl.

Zu den Sedimenten der so mit Amboceptor beladenen Kaninchenleberzellen wird nun 1 ccm 0,85% NaCl und 0,24 ccm Meerschweinchenserum hinzugefügt, eine Menge, die gerade noch ausreicht, um nach 1stündigem Kontakt mit den Kaninchenleberzellen eine komplette Hämolyse von 1 ccm 5%igen Ziegenblutes bei Hinzufügung von 0,15 $^1/_{10}$ Amboceptor zu bedingen. Die Röhrchen bleiben 1 Std. bei 37° im Brutschrank, dann wird zentrifugiert.

Prüfung auf Komplementbindung durch Untersuchung des Abgusses.

	Abguß-mengen	Zg.-Kan.-Amboceptor	Ziegen-Blut	Hämolyse
1.	1,24 ccm	—	1,0	Spur (Kontrolle)
2.	1,24 „	0,15 $^1/_{10}$	1,0	f. kompl.
3.	1,24 „	0,15 $^1/_{10}$	1,0	„ „
4.	1,24 „	0,15 $^1/_{10}$	1,0	„ „

Es geht somit aus diesem angeführten Beispiel hervor, daß bei Vereinigung von Kaninchenleberzellen und Zg.-Kan.-Amboceptor keine Komplementbindung stattfindet, ein Resultat, das, wie aus weiteren Versuchen sich ergibt, auch für Meerschweinchenleberzellen seine Geltung hat.

Zusammenfassung.

1. Von Ziegenblut auf Rinderblut erfolgt kein Übergang von Zg.-Kan.-Amboceptor auch bei reichlicher Sensibilisierung der Ziegenblutkörperchen. In gleicher Weise bleibt der Übergang des Rd.-Kan.-Amboceptors von Rinderblut auf Ziegenblut aus. Der an homologe Blutkörperchen gebundene hämolytische Amboceptor vermag entsprechend den früheren Versuchen Philosophows somit nicht auf heterologe Erythrocyten überzugehen.

2. Von Hammelleberzellen und Widderspermatozoen gehen Zg.-Kan.-Amboceptoren auf Ziegenblut über. Das gleiche gilt für den Übergang der Rd.-Kan.-Amboceptoren von Rinderspermatozoen auf Rinderblut.

3. Von Leberzellen und Spermatozoen erfolgt ein Amboceptorübergang auf die heterologe Blutart. So geht Zg.-Kan.-Amboceptor von Hammelleber und Widderspermatozoen auf Rinderblut, Rd.-Kan.-Amboceptor von Rinderspermatozoen auf Ziegenblut über.

4. Meerschweinchen- und Kaninchenleberzellen vermögen Zg.- und Rd-.Kan.-Amboceptoren zu binden und an homologe und heterologe Erythrocyten abzugeben.

5. Der Übergang des Amboceptors von Organzellen auf Blut ist gegenüber dem Amboceptorübergang von Blut auf Blut durch folgende Momente charakterisiert:

a) Der Übergang des Amboceptors erfolgt auch auf heterologe Blutzellen.

b) Während bei der Mehrzahl der hämolytischen Amboceptoren der Übergang einer Einheit von Blut zu Blut sich erst bei ursprünglicher Bindung von 6 Amboceptoreinheiten vollzieht, genügt oft bereits die Bindung einer Amboceptoreinheit zum Übergang von Organzellen auf Erythrocyten.

6. Die Avidität der Zellen zum hämolytischen Amboceptor nimmt von den Erythrocyten über die Spermatozoen zu den Leberzellen immer mehr an Intensität ab.

7. Für den Übergang des hämolytischen Amboceptors ist das Verhältnis der Aviditäten von abgebenden zu empfangenden Zellelementen von maßgebender Bedeutung. Je kleiner dieser Quotient ist, desto leichter erfolgt der Amboceptorübergang auf die frisch hinzugefügte Blutart (Prinzip der konkurrierenden Aviditäten).

8. Das Bindungsvermögen von Meerschweinchen- und Kaninchenleberzellen für heterologe hämolytische Amboceptoren weist auf eine bisher nicht vermutete Receptorengemeinschaft hin, die noch weiter experimentell zu erforschen ist.

Zusammensetzung des durch Wärme und Arbeit erzielten Schweißes des Pferdes.

Experimentelle Untersuchungen.

Von

Angelo Pugliese.

(Unter Mitwirkung von F. Giacomin.)

(Aus dem Institut für experimentelle Physiologie der K. Tierärztlichen Hochschule, Mailand.)

(Eingegangen am 30. Januar 1912.)

Seit einiger Zeit habe ich in meinem Laboratorium das Studium der funktionellen Modifikationen begonnen, denen das Tier infolge von Muskelarbeit unterliegt. Brighenti[1]) hat die Ergebnisse über den Wassergehalt, den Trockenrückstand, den Salz- und Glykogengehalt der tätigen Muskeln im Vergleich zu den untätigen, sowie die Modifikationen des Glykogengehalts der Leber infolge intensiver Arbeit einer bestimmten Gruppe schon der Öffentlichkeit übergeben. Vor kurzem habe ich untersucht, in welcher Weise die Eiweißkörper am Stoffwechsel des arbeitenden Muskels sich beteiligen[2]). Im folgenden berichte ich über Versuche, die ich gemeinschaftlich mit Dr. Giacomin anstellte, die Zusammensetzung des Pferdeschweißes, je nachdem derselbe durch Muskelarbeit oder durch Wärme gewonnen wurde, zu ermitteln.

Die Wichtigkeit dieser Untersuchungen geht schon aus dem Umstande hervor, daß Argutinsky[3]) bei sich selbst fand, daß der während anstrengender Märsche mit dem Schweiß abgesonderte Stickstoff un

---

[1]) Brighenti, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 11, 1, 1910.

[2]) Pugliese, diese Zeitschr. 33, 16, 1911.

[3]) Argutinsky, Arch. f. d. ges. Physiol. 96, 594, 1896.

gefähr 4,7 % des im Harn enthaltenen Stickstoffs entsprach, und daß Cramer[1]) ebenfalls den Stickstoffgehalt des Schweißes beim Menschen bis auf 12 % des gesamten in 24 Stunden ausgeschiedenen Stickstoffs steigen sah. Diese zwei Forscher kommen also zum Schlusse, daß der Schweiß ein sehr bedeutendes Absonderungsmittel für den Stickstoff ist, und Argutinsky behauptet, daß es nicht möglich ist, den Einfluß der Muskelarbeit auf den Stickstoffwechsel streng zu untersuchen, wenn man den durch den Schweiß ausgeschiedenen Stickstoff nicht einer genauen Berechnung unterzieht.

Weiter frägt es sich nun, welcher Teil des im Schweiß enthaltenen Stickstoffs von der irgendwie gereizten Drüsentätigkeit und welcher von der Muskelarbeit herrührt. Über diesen Punkt, der mir grundlegend scheint, geben die Untersuchungen von Argutinsky und von Cramer gar keine Aufklärung.

Argutinsky sammelte zweimal den eigenen, durch Dampfbad gewonnenen Schweiß, und bestimmte die ausgeschiedene Schweißmenge und ihren wahren und prozentigen Stickstoffgehalt; doch war es ihm nicht möglich, einen quantitativen Vergleich zwischen Wärme- und Arbeitsschweiß aufzustellen, da er im letzteren Fall sich darauf beschränken mußte, den Stickstoff zu bestimmen, der in den mit der Haut in direkter Berührung stehenden und in dem während drei langen und mühsamen Märschen ausgeschiedenen Schweiß getränkten Kleidern enthalten war.

Ich habe diese quantitative Untersuchung dank der Mitwirkung von Dr. Giacomin ausführen können, der bei seinen drei eigenen Pferden nach einer starken Muskelarbeit und den bei ruhigem Aufenthalt in einem erhitzten Raum abgesonderten Schweiß sammelte.

Das Pferd ist gewiß das für Versuche über die Schweißabsonderung am besten geeignete Tier, weil bei ihm die Leichtigkeit, es in Schweiß zu versetzen, sich mit der Möglichkeit vereint, erhebliche Mengen des Absonderungsstoffes der Schweißdrüsen zu sammeln.

Dr. Giacomin wählte drei Pferde in ausgezeichneten Ernährungsverhältnissen, von denen das eine ein junges $3^1/_2$ Jahre altes, 500 kg wiegendes Pferd A, das zweite ein erwachsenes, 9 Jahr altes, 460 kg wiegendes Pferd B, und das dritte ein älteres Pferd C von 14 Jahren und 440 kg Gewicht war. Er sammelte den Schweiß dieser drei Tiere, nachdem er sie eine bestimmte Arbeit hatte leisten lassen oder in einem zweckmäßig erwärmten kleinen Stall gehalten hatte.

---

[1]) Cramer, Arch. f. Hygiene 10, 231, 1890.

Auf meine Veranlassung versuchte er auch die Wirkung des Pilocarpins, doch fand er wie Smith[1]), daß dasselbe die Schweißabsonderung nicht befördert; doch machte er dabei die wichtige Beobachtung, daß diese Substanz das Tier zu einer leichteren Schweißabsonderung prädisponiert, insofern dasselbe nach der Pilocarpineinspritzung auch infolge einer sehr leichten Arbeit, die von sich aus nicht imstande wäre die Funktion der Schweißdrüsen zu aktivieren, in Schweiß gerät.

Während der ganzen Dauer der Versuche wurden die Pferde bei konstanter Diät gehalten, und diese Fütterungsweise wurde schon 8 Tage, bevor die Tiere den Versuchen unterworfen wurden, begonnen. Das jüngere Pferd A erhielt $5^1/_2$ kg trockenes Wiesenheu in zwei Rationen, mit Zusatz von 2 kg Hafer am Abend; das ältere Pferd C 5 kg trockenes Wiesenheu und 2 kg Hafer in zwei Rationen täglich, und das mittlere Pferd B erhielt grünes Futter im Verhältnis von 40 kg von täglich frisch abgemähtem und gleich abgewogenem Gras. Für diese Diät entschlossen wir uns nicht so sehr, weil das Tier seit langer Zeit an das grüne Futter gewöhnt war, als besonders weil es uns interessierte, zu sehen, ob die grüne wasserreiche Ernährung irgendeinen Einfluß auf die Zusammensetzung des Schweißes ausübte.

Einige Tage vor Beginn der Versuche wurde den Pferden das Haar abgeschoren, und am Abend vorher, sowie unmittelbar vor dem Versuche wurde die ganze Oberfläche des Körpers mit lauwarmem Wasser und Seife reichlich gewaschen, und die Reinigung der Haut mit Alkohol und Äther vervollständigt. Giacomin mußte die Abwaschung mit lauwarmem Wasser ausführen, weil er bemerkte, daß, wenn man die Pferde nur mit kaltem Wasser abwusch, es nicht einmal durch kräftige und fortgesetzte Arbeit möglich war, meßbare Schweißmengen zu erhalten. Es stellte sich also eine entgegengesetzte Wirkung als mit Pilocarpin ein, das, trotzdem es nicht direkt zur Schweißabsonderung reizte, doch das Tier zu einer raschen, auch durch eine kurze und leichte Arbeit bewirkten Absonderung prädisponierte. Die nächstliegende Erklärung dafür ist folgende: Das kalte Abwaschen bewirkt eine funktionelle Gefäßverengerung, das Pilo-

[1]) Smith, Journ. of Physiol. 11, 497.

carpin dagegen eine funktionelle Gefäßerweiterung, indem es so durch einen reichlicheren Blutzufluß die Drüse zu einer rascheren und intensiveren Absonderung vorbereitet. Doch stellt uns diese Deutung nicht zufrieden, weil man dadurch der Kälte eine nicht nur anhaltende, sondern auch so ausgesprochen gefäßverengende Wirkung zuschreiben müßte, daß sie die entgegengesetzte gefäßerweiternde Wirkung der Muskelzusammenziehung zu überwinden imstande wäre. Es scheint mir logischer, an eine Wirkung der Kälte auf jenen nervösen Endapparat zu denken, den Arnstein unter den Elementen der Schweißdrüsen bei der Katze und beim Affen entdeckte, und dessen Vorhandensein bei den Schweißdrüsen des Menschen Sfameni bestätigte. Daraus würde sich die fortdauernde funktionelle Tätigkeitshemmung der Schweißdrüsen ableiten, die sich mit der gleichfalls nervösen von Mironow[1]) bei der Milchabsonderung bemerkten Hemmung ganz gut vergleichen läßt. Dieser Autor fand bei der Ziege, daß ein lang anhaltender Reiz eines sensiblen Nerves stets von einer erheblichen Verminderung der abgesonderten Milchmenge während eines mehr oder weniger langen Zeitraumes begleitet wird.

Wenn man die Tiere arbeiten ließ, spannte man sie mit der kleinsten Anzahl Geschirren an, wusch dieselben vor dem Gebrauch sorgfältig ab und trocknete sie vor Staub geschützt ab. Das Pferd ließ man auf ebenem Wege laufen, wobei man den zurückgelegten Weg, die Zeit und das vom Pferd geschleppte Gewicht genau berechnete. Prof. Ing. Izar, dem ich an dieser Stelle meinen wärmsten Dank dafür ausspreche, war so freundlich, mir auf Grund des Reibungskoeffizienten für gewöhnliche Straßen im gewöhnlichen Erhaltungszustand die annähernde von unseren Pferden geleistete Arbeit zu berechnen, ohne Berücksichtigung der gewiß sehr starken Arbeit, die die Pferde zur Weiterbeförderung des eigenen Körpers leisten mußten. Doch schon die Angabe der von unseren Pferden geleisteten Arbeit beim Schleppen eines bekannten Gewichts war für uns von großer Bedeutung, weil sie ausreichend war, uns die Unterschiede zwischen Pferd und Pferd bei der geleisteten Arbeit zu vergegenwärtigen. Wenn wir auch die von denselben bei der Weiterbeförderung der

[1]) Mironow, Arch. des sciences biolog. de S. Pétersbourg 3, 353, 1895.

eigenen Körper geleistete Arbeit hätten hinzufügen können, wäre die Berechnung gewiß genauer ausgefallen, doch hätte es für uns keinen anderen Vorteil geboten, als die aus der ersten Reihe von Bestimmungen schon hervorgehenden Unterschiede stärker hervortreten zu lassen.

Um zu vermeiden, daß der Schweiß sich mit Staub vermischte, ließ man die Pferde auf wenig besuchten Wegen gehen und wartete vorsichtshalber, bis eine Periode von nicht allzustarkem Regen den Boden vom Staub befreit hatte, ohne jedoch Lachen zu bilden, die das Tier beschmutzt hätten.

Es handelte sich dann ferner darum, eine andere große Schwierigkeit zu überwinden, nämlich der Gefahr zu entgehen, daß der Schweiß während des Marsches zum Teil verloren ginge und zu gleicher Zeit infolge der Luftbewegung und der möglicherweise durch die rasche Bewegung des Pferdes erzeugten Luftströmung eine Konzentration erführe. Diesen möglichen Quellen von Irrtümern, die den Vergleich zwischen Arbeitsschweiß und Wärmeschweiß vereitelt hätten, ging man aus dem Weg, indem man das Pferd frühmorgens an windfreien Tagen arbeiten und es beim Auftreten der ersten Schweißtropfen halten ließ; wir hatten nämlich wiederholt bemerkt, daß von jenem Augenblick an das Pferd reichlich zu schwitzen fortfuhr, ohne weitere Bewegung und Arbeit. Der Schweiß wurde mit sterilisierten Schwämmen, nach Abwaschung der Hände mit Wasser, Seife und Alkohol, aufgefangen. Die Schwämme wurden in sterilisierte Flaschen ausgepreßt, die, nach Zusatz von Toluol, von Vicenza, wo die Auffangung des Schweißes stattfand, nach Mailand in das Laboratorium transportiert wurden.

Viel leichter gestaltete sich das Auffangen des Wärmeschweißes, da es in diesem Falle genügte, die Pferde, die den Arbeitsschweiß schon geliefert hatten, in einem erwärmten Raum zu lassen. Es scheint mir überflüssig hinzuzufügen, daß die Pferde erst einige Tage nachdem sie den Arbeitsschweiß geliefert hatten, dem neuen Versuch unterworfen wurden, daß die Fütterung immer dieselbe blieb, und daß beim Auffangen des Wärmeschweißes all jene Vorsichtsmaßregeln streng befolgt wurden, über die ich oben berichtet habe.

Giacomin bemerkte, daß die Temperatur des Stalles um so höher sein mußte, je älter das Pferd war. So schwitzte das jüngere Pferd reichlich bei einer Temperatur von 37,7°; für das erwachsene Pferd mußte man die Erwärmung auf 39,5° und für das älteste Pferd auf 41,3° erhöhen. Die rektale Temperatur stieg immer bei den drei Tieren; die höchste Zunahme stellte sich beim ältesten Pferd ein, dessen rektale Tem-

peratur von 37,6 auf 38,3° stieg; die geringste Zunahme beim jüngeren Pferd, dessen rektale Temperatur von 37,7 auf 38° stieg. Das mittlere Pferd hielt den Mittelweg ein, da seine rektale Temperatur von 37,7 auf 38,2° stieg. Demnach war die Temperatursteigerung des Körpers um so stärker, je höher die äußere Temperatur war. Diese Erhöhung der dem Tier eigenen Temperatur war vorübergehend und verschwand, sobald das Tier aus dem warmen Raum fortgeführt wurde. Auch bei den Versuchen mit Muskelarbeit bemerkte man, daß die zur Erregung der Schweißabsonderung erforderliche Arbeit um so intensiver sein mußte, je älter das Pferd war. Das Pferd A begann reichlich zu schwitzen, nachdem es eine Arbeit von 154 000 m/kg geleistet hatte; das Pferd B nach einer Arbeit von 430000 m/kg und das Pferd C erst nach einer Arbeit von 574000 m/kg.

Die rektale Temperatur nahm auch infolge der Muskelarbeit zu, doch in geringerem Maße als bei Wärmezufuhr und in demselben Verhältnis bei allen drei Tieren (0,3°). Man erhält hiermit die Bestätigung, daß die bei den Versuchen mit Erwärmung bemerkten Unterschiede in der rektalen Temperatur von der höheren oder niedrigeren Außentemperatur abhängig waren.

Wenn wir jetzt der Ursache des späteren Auftretens der Schweißabsonderung mit dem Zunehmen des Alters nachspüren, so können wir mit aller Wahrscheinlichkeit behaupten, daß sie eine zweifache war. Das verspätete Eintreten der Schweißsekretion beruht bei den im Alter vorgerückten Tieren auf jenen Kreislaufmodifikationen, denen zufolge sich der von der erhöhten Funktion des Organs erzeugte stärkere Blutzufluß zur Drüse zeigte und ferner auf der Entkräftung, auf dem Alter, der spezifischen Tätigkeit der Drüsenelemente.

* * *

Der aufgefangene Schweiß wurde, wie gesagt, in sterilisierten Gefäßen unter Toluol aufbewahrt, im Laboratorium angelangt, sofort filtriert, und das stets klare, farblose oder höchstens leicht gelb gefärbte Filtrat einer doppelten Reihe von Untersuchungen unterworfen: einer physikalisch-chemischen — spezifisches Gewicht, osmotischer Druck, Viscosität — und einer

chemischen Reaktion — Trockenrückstand, Gesamtstickstoff, Asche, Chlor. Außerdem wurden die durch Alkohol gerinnbaren Eiweißkörper quantitativ bestimmt, um die quantitativen Änderungen festzustellen, die die durch Alkohol nicht gefällten stickstoffhaltigen Substanzen, und unter diesen besonders der Harnstoff, der nach Argutinsky 68,5 bis 78,9 des gesamten Stickstoffs des Schweißes ausmacht, infolge der Muskelarbeit erfuhren.

Die angewandten analytischen Methoden waren die üblichen: Pyknometer, Beckmannscher Apparat, Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl, Chlorbestimmung nach Volhard usw. Zur viscosimetrischen Bestimmung benützte ich einen Viscosimeter von Scarpa, wobei ich stets eine Kugel von 5 ccm anwandte. Alle Bestimmungen wurden bei einer Temperatur von 30° ausgeführt. Ich berücksichtigte den Koeffizient η nicht, da es sich nur um eine vergleichende Untersuchung handelte, nämlich zu sehen, ob die Viscositäten des Wärme- und des Arbeitsschweißes irgend einen Unterschied aufwiesen. Zu diesem Zweck waren die in dem einen und dem anderen Fall durch die Ausflußzeit gelieferten Angaben vollkommen ausreichend.

Protokoll der Versuche.

Junges Pferd (A) von $3^1/_2$ Jahren, 500 kg Gewicht; Fütterung: $5^1/_2$ kg trockenes Wiesenheu, 2 kg Hafer; Wasser nach Belieben.

6. September 1910. Bei einer Außentemperatur von 20,6°, wolkenlosem Himmel und windfreier Luft wurde das Pferd auf ebener, staubfreier Straße laufen gelassen, indem es ein Gesamtgewicht von 280 kg, das aus einem Wagen mit zwei Personen bestand, zog. In 50 Minuten durchläuft es 11 km und am Ende des Laufes fängt man den Arbeitsschweiß in einer sterilisierten Flasche durch ebenfalls sterilisierte Schwämme auf. Während des Laufes stieg die rektale Temperatur des Tieres von 37,8 auf 38,1°.

12. September. Das Pferd verweilt in einem kleinen Stall, dessen Temperatur allmählich gesteigert wird. Bei 37,7° fängt es reichlich zu schwitzen an (Wärmeschweiß). Während des Aufenthaltes im erwärmten Raum steigt seine Temperatur von 37,7 auf 38°.

20. September. Subcutane Injektion von 60 cg Pilocarpinchlorhydrat. Jede Schweißreaktion bleibt aus. 20 Minuten nach der Injektion läßt man das Pferd, das nicht gerüstet, noch irgendwie belastet war, zuerst während 5 Minuten im Schritt und dann während der gleichen Zeit im Trabe gehen. Diese kleine Muskelarbeit genügt, um das Tier in Schweiß zu bringen (Pilocarpinschweiß). Die Außentemperatur ist 18,6°, der Himmel wolkenfrei, Windstille.

Die für die Analysen gesammelte Schweißmenge schwankt zwischen 150 bis 200 ccm. Es war geradezu unmöglich, mit den Schwämmen den ganzen von den Pferden abgesonderten Schweiß aufzufangen, man setzte aber das Auffangen während der ganzen Dauer der Schweißabsonderung

fort, so daß man eine ziemlich homogene Mischung des ganzen vom Tier abgeschiedenen Schweißes erhielt. Demgemäß entsprechen die in den Tafeln angeführten analytischen Angaben mit genügender Genauigkeit denjenigen, die man erhalten hätte, wenn man die Analysen auf den ganzen Schweiß hätte ausdehnen können.

Die Ergebnisse der Analysen des unter diesen verschiedenen experimentellen Bedingungen erhaltenen Schweißes sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Pferd A.

Beschaffenheit des Schweißes	Reaktion	Viscosität (30°) t	Spezifisches Gewicht	Osmotischer Druck Δ	100 g Schweißes enthalten							
					Trockenrückstand g	Wasser g	Asche g	Chlor als NaCl berechnet g	Stickstoff g	Gesamtmenge der stickstoffhaltigen Substanzen g	durch Alkohol fällbare Substanzen g	durch Alkohol nicht fällbare Substanzen g
nach Wärme .	alkal.	1′ 55″	1009	0,99	2,25	97,75	1,59	1,25	0,0852	0,533	0,50	0,033
„ Pilocarpin	„	1′ 50″	—	1,03	1,46	98,54	0,96	0,72	0,1042	0,651	0,56	0,091
„ Arbeit .	„	1′ 59″	1023	2,45	4,86	95,14	3,97	3,34	0,1358	0,848	0,65	0,198

Aus dieser Tafel geht sofort hervor, daß die quantitative Zusammensetzung des nach einer Muskelarbeit aufgefangenen Schweißes von derjenigen des durch Wärme hervorgerufenen Schweißes verschieden ist.

Der Trockenrückstand betrug beim Wärmeschweiß 2,25 und 4,86 beim Arbeitsschweiß. Mit dieser starken Zunahme des Trockenrückstandes steigt auch im Arbeitsschweiß die Zunahme der Asche von 1,59 auf 3,97, der Chloride von 1,25 auf 3,34, des Stickstoffs von 0,0852 auf 0,1358 parallel. Kurz: *die festen Bestandteile des Schweißes erwiesen sich bei der Analyse fast alle verdoppelt.*

Zu gleicher Zeit stieg infolge der Muskelarbeit das spezifische Gewicht des Schweißes von 1009 auf 1023, der osmotische Druck von — 0,99 auf — 2,45 und die Viscosität wuchs ebenfalls ein wenig, da die Ausflußdauer einer Kugel von 5 ccm der Kapazität gleich 1′ 59″ anstatt 1′ 55″ war.

Die stärkere Konzentration des Schweißes an festen Stoffen gibt über das hohe spezifische Gewicht des Arbeitsschweißes Aufklärung, ebenso wie die starke Zunahme von Δ besonders im Verhältnis steht zu der stark vergrößerten Menge der mit dem Schweiß abgesonderten Chloride. Auch die schwache Zunahme der Viscosität findet im größeren Reichtum an Kolloiden (Protein) des nach dem Lauf gesammelten Schweißes seine natürliche Erklärung.

Wir können somit behaupten, daß die Absonderungstätigkeit der Schweißdrüsen viel stärker hervortrat, wenn man das Tier arbeiten ließ, als wenn es im erhitzten Raum ohne Arbeit gehalten wurde.

Es läßt sich noch nicht feststellen, ob es sich allein um quantitative Unterschiede handelt, ob nämlich im Arbeitsschweiß die identischen Substanzen wie im Wärmeschweiß nur in höherem Maße vorhanden sind, oder ob möglicherweise auch andere Elemente, die in dem durch Wärmezufuhr hervorgerufenen Schweiß nicht auftreten, enthalten sind; doch glaube ich ohne weiteres ausschließen zu können, daß die zwischen den zwei Schweißarten beobachteten Zusammensetzungsunterschiede von einfachen Modifikationen in der Blutirrigation der Schweißdrüsen abhängig seien, schon allein aus dem Grunde, weil sowohl die Wärme- als auch die Muskelkontraktion den cutanen Kreislauf stark aktivieren.

Besondere Aufmerksamkeit verdient der Umstand, daß zur starken Steigerung der Stickstoffausscheidung bei dem durch Muskelarbeit erzeugten Schweiß die stickstoffhaltigen, durch Alkohol nicht fällbaren Körper, unter denen der Harnstoff die erste Stelle einnimmt, wesentlich beitrugen.

Wenn man im Wärmeschweiß die sowohl für die gesamte stickstoffhaltigen Körper, als für die durch Alkohol fällbaren und nicht fällbaren Substanzen gefundenen Prozentwerte gleich der Einheit setzt, so gelangt man für den Arbeitsschweiß zum Verhältnis von

1,59 für die gesamten stickstoffhaltigen Substanzen,
1,30 „ „ durch Alkohol fällbaren Substanzen,
6 „ „ „ „ nicht fällbaren Substanzen.

Diese starke Zunahme der stickstoffhaltigen, durch Alkohol nicht fällbaren Körper im Arbeitsschweiß ist, wie wir gesehen haben, von der nicht minder ausgesprochenen Vermehrung der Chloride begleitet.

Die Aufmerksamkeit sei ferner auch auf die Zusammensetzung des Pilocarpinschweißes hingelenkt, der dadurch gewonnen wurde, daß man das mit keinem Gewichte beladene Pferd nach der Policarpininjektion wenige Minuten lang gehen und laufen ließ. Wir finden hier im Vergleich zum Wärmeschweiß eine Verminderung des Rückstandes der Chloride und der Asche und dagegen eine Zunahme des Stickstoffs und insbesondere jenes Teiles, der den durch Alkohol nicht gefällten stickstoffhaltigen Körpern entspricht. Wenn man auch in diesem Falle die im Wärmeschweiß gefundenen Prozentwerte der gesamten stickstoffhaltigen, der durch Alkohol gefällten und

der nicht gefällten Substanzen gleich der Einheit setzt, so ergibt sich für den Pilocarpinschweiß das Verhältnis

1,22 für die gesamten stickstoffhaltigen Körper,
1,12 „ „ durch Alkohol gefällten Körper,
2,75 „ „ „ „ nicht gefällten Körper.

Dies würde darauf deuten, daß die leichte, nach der Pilocarpininjektion vom Tier geleistete Arbeit besonders die Absonderung der stickstoffhaltigen, durch Alkohol nicht fällbaren Substanzen befördert habe, die man als in besonderer Beziehung zum Muskelstoffwechsel stehend annehmen darf.

Da uns aber nur dieser einzige Versuch, wo man die Wirkung des Pilocarpins in Beziehung zur Wirkung der Muskelarbeit gesetzt hat, zu Gebote steht, würde jedwede Schlußfolgerung vorläufig gewagt sein.

* * *

Erwachsenes kräftiges Pferd (B) von 9 Jahren, 460 kg Gewicht, mit 40 kg Luzerne in drei täglichen Rationen gefüttert; Wasser nach Belieben.

21. September 1910. Bei einer Außentemperatur von 19° und wolkenlosem, windfreiem Wetter läßt man das Pferd auf ebener, staubfreier Straße einen Wagen mit zwei Personen, d. h. ein Gesamtgewicht von 430 kg ziehen. Nachdem es in 75 Minuten 20 km zurückgelegt hat, wird der Schweiß aufgefangen. Die rektale Temperatur, die am Beginn des Versuches 37,8° war, stieg am Ende desselben auf 38,1°.

27. September 1910. Man führt das Pferd in den auf 38° erwärmten Stall. Das Tier schwitzt nicht und man ist genötigt, die Temperatur auf 39,5° zu bringen, um eine reichliche Schweißabsonderung zu erzielen. Die rektale Temperatur des Tieres stieg während der Erwärmung von 37,7 auf 38,2°.

Die Ergebnisse der Analyse vom Arbeits- und vom Wärmeschweiß sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Pferd B.

Beschaffenheit des Schweißes	Reaktion	Viscosität t	Spezifisches Gewicht	Osmotischer Druck Δ	100 g Schweißes enthalten: Trockenrückstand g	Wasser g	Asche g	Chlor als NaCl berechnet g	Stickstoff g	Gesamtmenge der stickstoffhaltigen Substanzen g	durch Alkohol fällbare Substanzen g	durch Alkohol nicht fällbare Substanzen g
aus Wärme	alkalisch	1′ 55″	1010	1,08	2,59	97,41	1,55	1,10	0,117	0,735	0,56	0,175
aus Arbeit	„	1′ 58″	1012	1,30	3,06	96,94	1,88	1,52	0,172	1,076	0,79	0,286

Aus der Tabelle geht vor allem die Bestätigung der Ergebnisse des vorhergehenden Versuches hervor: **im Arbeitsschweiß kommen alle analysierten Bestandteile in höherer Konzentration als im Wärmeschweiß vor.** Wir finden einerseits ausgesprochenere physikalisch-chemische Eigenschaften, Viscosität, spezifisches Gewicht, osmotischer Druck, und andererseits Vermehrung des Trockenrückstandes, der Asche, des Chlors, des Stickstoffs.

Doch bestehen zwischen dem ersten und dem zweiten Versuch manche merklichen Unterschiede. Vor allem ist die beim Arbeitsschweiße beobachtete Zunahme im zweiten Versuche weniger ausgesprochen als im ersten. In zweiter Linie lieferte die Analyse des Wärmeschweißes bei diesem zweiten Pferde erheblich höhere Werte als für den gleichen Schweiß beim ersten Pferd.

Ganz grundlos wäre der Verdacht, daß diese größere Konzentration des durch Erwärmung gewonnenen Schweißes in Beziehung zu der grünen Fütterung des Tieres stehe, da dieselbe, auch unbeachtet der von Giacomin wiederholt gemachten Beobachtung, daß das Pferd B bei grüner Fütterung viel weniger als das Pferd A bei trockener Diät trank, eine wasserreichere anstatt einer konzentrierteren Schweißabsonderung, wie sie dagegen in der Tat war, haben müßte.

Man muß jedoch stets im Auge behalten, daß die zwei Versuche zwar auf dieselbe Weise angestellt wurden, daß jedoch das Pferd A des ersten Versuches ein junges Pferd war, während das Pferd B schon ausgewachsen war. Logischerweise läßt sich also vermuten, daß **das verschiedene Alter von einem ziemlich modifizierten Absonderungsprozeß begleitet sei.** Meßbar schwitzte das junge Pferd A schon in einem auf 37,7° erwärmten Raum, das ältere Pferd B erst, als die Temperatur des Stalles 39,5° erreichte.

Ebenso genügte dem jungen Pferde ein kurzer Lauf von 11 km und das Schleppen einer Last von 280 kg, d. h. eine Arbeitsleistung von ungefähr 154000 m/kg, um die Schweißabsonderung zu aktivieren; das erwachsene Pferd mußte statt dessen 20 km zurücklegen und eine Last von 430 kg ziehen, d. h. eine Arbeit von annähernd 430000 m/kg leisten, um in Schweiß zu geraten. Diese Unterschiede treten so stark her-

vor, daß sie gewiß nicht auf die Außentemperatur zu beziehen sind, die am Tage, wo man das ältere Pferd arbeiten ließ, etwas niedriger war (19° anstatt 20,6°).

Wir können demgemäß die Folgerung ziehen, daß die Schweißdrüsen des älteren Pferdes erst nach einem energischeren Reiz in Funktion traten, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß die verminderte Reaktion der Absonderungselemente auf äußere Reize von einer Modifikation im Absonderungssprozeß selbst begleitet ist, wodurch der Schweiß konzentrierter und spärlicher auftritt. Dieser letzte Teil der Schlußfolgerung darf nur als eine Vermutung ausgesprochen werden, da es aus leicht begreiflichen Gründen nicht möglich war, den ganzen von unseren Tieren abgesonderten Schweiß aufzufangen. Auf meinen Rat setzte Giacomin das Auffangen des Schweißes mit Schwämmen die ganze Zeit fort, während der das Tier Schweiß absonderte, mit Rücksicht darauf, daß mit dem Fortschreiten der Absonderung der Schweiß seinen Chlornatriumgehalt erhöht und demzufolge sein osmotischer Druck sich vergrößert[1]). Trotzdem man also auf diese Weise ein Gemisch gewann, das, indem es die Zusammensetzung des in seiner Gesamtheit betrachteten Schweißes ziemlich treu wiedergab, und das auch den Vergleich der verschiedenen Absonderungsstoffe gestattete, ließ sich doch die absolute vom Tier infolge Muskelarbeit oder Wärmezufuhr abgesonderte Schweißmenge nicht feststellen.

Wenn wir unsere Aufmerksamkeit den stickstoffhaltigen Körpern zuwenden, tritt uns ebenfalls ein wichtiger Unterschied zwischen Pferd A und Pferd B entgegen. Setzen wir auch hier die sämtlichen stickstoffhaltigen Substanzen, die durch Alkohol gefällten und die durch Alkohol nicht gefällten Stoffe im Wärmeschweiß gleich der Einheit, so finden wir im Arbeitsschweiß das Verhältnis

1,45 für die gesamten stickstoffhaltigen Körper,
1,41 „ „ durch Alkohol gefällten stickstoffhaltigen Körper,
1,63 „ „ „ „ nicht „ „ „

[1]) Brieger und Disselhorst, Deutsche med. Wochenschr. 1903, Heft 10, S. 167.

Im Vergleich zu den Ergebnissen des ersten Versuches wuchsen also in diesem zweiten Versuche die stickstoffhaltigen Substanzen im Arbeitsschweiß weniger (1,45 anstatt 1,59), und **sehr viel kleiner erscheint die Zunahme bei den durch Alkohol nicht gefällten stickstoffhaltigen Körpern.** Es besteht hier zwischen Wärmeschweiß und Arbeitsschweiß nur das Verhältnis von 1:1,63, während beim Pferd A dieses Verhältnis 1:6 war.

Diese Unterschiede treten im dritten Versuch bei einem gesunden und kräftigen, aber noch älteren Pferde als das zum zweiten Versuche angewandte Pferd B noch deutlicher hervor.

Altes Pferd (C) von 14 Jahren, 440 kg Gewicht, dessen Fütterung in 5 kg trockenem Heu und 2 kg Hafer, in zwei Rationen dargereicht, bestand. Wasser nach Belieben.

22. September 1910. Außentemperatur 18,5°; das Pferd zieht ein Gesamtgewicht von 410 kg auf ebenem, staubfreiem Wege. Es durchläuft 28 km in 104 Minuten; am Endpunkt dieser Strecke fängt man den Schweiß auf. Die rektale Temperatur des Tieres stieg während des Laufes von 37,8 auf 38°.

28. September 1910. Das Pferd wird in einem erwärmten Stall belassen. Damit das Tier in Schweiß gerät, ist man genötigt, die Temperatur auf 41,3° zu steigern. Die rektale Temperatur des Pferdes stieg während der Erwärmung von 37,6 auf 38,3°.

Die analytischen Ergebnisse des Wärme- und des Arbeitsschweißes sind in folgender Tabelle veranschaulicht.

Pferd C.

Beschaffenheit des Schweißes	Reaktion	Viscosität t	Spezifisches Gewicht	Osmotischer Druck Δ	100 g Schweißes enthalten: Trockenrückstand g	Wasser g	Asche g	Chlor als NaCl berechnet g	Stickstoff g	Gesamtmenge der stickstoffhaltigen Substanzen g	durch Alkohol fällbare Substanzen g	durch Alkohol nicht fällbare Substanzen g
aus Wärme	alkalisch	1′ 46″	1010	1,40	3,23	96,77	2,17	1,50	0,153	0,956	0,48	0,476
aus Arbeit	„	1′ 58″	1014	1,70	3,92	96,08	2,84	2,36	0,1848	1,155	0,68	0,475

Auch bei diesem Versuche nahmen im Arbeitsschweiß im Vergleich zu dem durch Wärme erhaltenen Schweiß, **der Trockenrückstand, die Asche, das Chlor, der Stickstoff und zugleich die Viscosität, das spezifische Gewicht und der osmotische Druck zu.**

Doch auch bei diesem dritten Tiere ergaben sich, wie schon beim Pferd B, für den Wärmeschweiß merklich höhere Werte als beim Pferde A; diese Werte waren sogar noch höher als beim zweiten Tier. Dementsprechend können wir also für den Wärmeschweiß eine Abstufung im Prozentgehalt seiner Bestandteile vom jüngeren zum älteren Tiere feststellen. Das Verhältnis zwischen Schweißabsonderung und Alter des Tieres habe ich schon ausführlich besprochen, und dieser dritte Versuch bestätigt nur die früheren Angaben.

Das älteste Pferd C sonderte erst dann Schweiß ab, wenn die Temperatur des Stalles 41° überstieg; das erwachsene Pferd B gerät in Schweiß bei einer Temperatur von 39,5°, und das junge Pferd A schon bei einer Temperatur von 37,7°.

In analoger Weise lieferte das Pferd C Schweiß erst nach einer Arbeitsleistung von annähernd 574000 m/kg, während für das Pferd B eine Arbeit von 430000 m/kg und für das Pferd A eine solche von nur 150000 m/kg genügte.

Ganz besonderes Interesse bot außerdem auch in diesem Versuche das Verhalten der stickstoffhaltigen Substanzen. Setzen wir wie vorher die verschiedenen stickstoffhaltigen Substanzen im Wärmeschweiß gleich der Einheit, so finden wir für die sämtlichen stickstoffhaltigen Substanzen, die durch Alkohol gefällten und die übrigen durch Alkohol nicht gefällten Substanzen nun beim Arbeitsschweiß folgendes Verhältnis:

1,20 für die gesamten stickstoffhaltigen Substanzen,
1,41 „ „ durch Alkohol gefällten Körper,
1 „ „ „ „ nicht „ „

Während also im Arbeitsschweiß die durch Alkohol gefällten Substanzen zunahmen, blieben die durch Alkohol nicht fällbaren unverändert.

Wir können also behaupten, daß die Zunahme bei den sämtlichen stickstoffhaltigen Körpern ganz auf Kosten der durch Alkohol gefällten Substanzen erfolgt; dieses Ergebnis weicht, wie man sieht, von demjenigen der anderen zwei Versuche ab, wo die Zunahme jener Substanzen, die der Alkohol zu fällen nicht imstande ist, entweder sehr stark, wie beim jüngeren Pferde A, oder gering, aber klar ersichtlich, wie beim erwachsenen Pferde B war.

Damit wird also neuerdings bestätigt, daß die Absonderungstätigkeit der Schweißdrüsen durch das Alter modifiziert wird; dasselbe übt seinen Einfluß auch dann aus, wenn der Absonderungsreiz von der fortgesetzten Muskelzusammenziehung ausgeht. Wenn man vom jüngeren Pferde allmählich zum älteren übergeht, sieht man tatsächlich eine immer geringere Zunahme der in ihrer Gesamtheit betrachteten stickstoffhaltigen Körper beim Arbeitsschweiß im Vergleich zum Wärmeschweiß. Diese allmähliche Erniedrigung des größeren Gehalts an stickstoffhaltigen Körpern beim Arbeitsschweiß im Vergleich zum Wärmeschweiß hatte darin ihre Ursache, daß mit dem Zunehmen des Alters die durch Alkohol nicht gefällten Körper nicht nur in dem nach Arbeit gesammelten Schweiß weniger zunahmen, sondern auch beim ältesten Pferde auf einen gleichen Prozentgehalt wie im Wärmeschweiß sanken.

Dagegen war ein Zuwachs der durch Alkohol gefällten Substanzen im Arbeitsschweiß vom jüngeren gegen die zwei älteren Tiere bemerkbar, indem das Verhältnis, auf den Wärmeschweiß bezogen, von 1,30 (Pferd A) auf 1,41 (Pferde B, C) stieg; doch war diese Zunahme nicht ausreichend, die Verminderung der durch Alkohol nicht gefällten Substanzen zu decken; daher die weniger ausgesprochene Zunahme der gesamten stickstoffhaltigen Körper im Arbeitsschweiß bei den im Alter vorgerückten Tieren.

* * *

Die bisher veranschaulichten Ergebnisse belehren uns nicht nur über den Einfluß, den das Alter der Tiere auf die Schweißabsonderung ausübt, sondern tragen auch viel zur Lösung des Problems bei, welches Hauptziel dieser Untersuchungen war, nämlich die Ergründung der dem im Schweiß enthaltenen Stickstoff zukommenden Wichtigkeit, wenn man eine strenge Bilanz des Stickstoffwechsels bei Muskelarbeit aufstellen will.

Ich bin fest davon überzeugt, daß nicht der ganze in dem nach einer bestimmten Muskelarbeit aufgefangenen Schweiß vorhandene Stickstoff mit dem in den Muskeln selbst stattfindenden Stoffwechsel in Beziehung gesetzt werden kann. Direkt davon

abhängig wird offenbar nur jener Stickstoff sein, der aus den stickstoffhaltigen und durch Alkohol nicht fällbaren Substanzen, unter denen, wie gesagt, der Harnstoff die erste Stelle einnimmt, stammt. Die durch Alkohol gefällten stickstoffhaltigen Körper haben dagegen ihren Ursprung in jenen eiweißartigen Substanzen, die aus der funktionierenden Drüse direkt in den Schweiß treten.

Da also mit dem Vorrücken des Alters die quantitativen Modifikationen der durch Alkohol ungerinnbaren Substanzen in dem durch Muskelarbeit hervorgebrachten Schweiß bis zum völligen Verschwinden langsam abnehmen, wird man demgemäß sagen, daß die Schweißdrüsen der im Alter vorgerückten Pferde den stickstoffhaltigen Produkten, die beim Stoffwechsel des aktiven Muskels entstehen können, nur einen ganz minimalen Ausscheidungsweg bieten.

Beim jungen Tiere tritt dagegen die Zunahme der durch Alkohol nicht fällbaren stickstoffhaltigen Körper im Arbeitsschweiß sofort hervor. Wir würden uns hier unter den Bedingungen befinden, auf die ich am Anfang der Arbeit hingewiesen habe, unter denen eine hinreichend strenge Feststellung des Einflusses der Muskelarbeit auf den Stickstoffwechsel ohne Rücksichtnahme auf die durch den Schweiß abgesonderte Stickstoffmenge nicht gut möglich scheint.

Wir müssen aber bedenken, daß, wenn in dem vom jungen Pferde infolge Muskelarbeit gelieferten Schweiß die durch Alkohol nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanzen bei Einwirkung der besagten Arbeit von 0,03 °/₀, wie sie im Wärmeschweiß waren, auf 0,198 °/₀ anstiegen, andererseits die durch Alkohol gefällten Eiweißkörper, die nicht vom Muskelstoffwechsel stammen können, von 0,50 °/₀ auf 0,65 °/₀ zunahmen.

Wenn also auch beim jungen Pferde der überwiegendste Teil des Stickstoffs in dem auch durch Muskelarbeit hervorgerufenen Schweiß von den durch Alkohol gefällten Substanzen herrührte, so ergibt sich daraus logischerweise die Folgerung, daß die Stickstoffmenge, die die Muskeln auch während einer intensiven und fortgesetzten Arbeit abgeben, jedenfalls sehr gering ist und nie die von der Harnanalyse gelieferte Stickstoffbilanz zu beeinträchtigen vermag.

Es darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß unabhängig von jedem möglichen Einfluß der Muskelarbeit auf die Stickstoffabsonderung beim Schweiß — welcher Einfluß, wie man gesehen hat, jedenfalls stets sehr gering ist — der Pferdeschweiß schon von sich aus an Eiweißstoffen reich ist, wie aus den Zahlen hervorgeht, die in den Tafeln der auf 100 Schweißteile bezogenen Gesamtmenge den stickstoffhaltigen Körpern entsprechen. Dieser reichliche Eiweißgehalt des Schweißes war schon vor einigen Jahren von Leclerc[1]) und Smith[2]) beobachtet worden.

Durch diese Eigenschaft unterscheidet sich der Wärmeschweiß des Pferdes wesentlich von dem Menschenschweiß, der an organischen Stoffen arm ist. Aber auch die Asche findet sich im menschlichen Schweiß in geringerer Menge vor, auch die physikalisch-chemischen Untersuchungen liefern niedrigere Zahlen. Tarugi und Tomasinelli[3]) fanden im Jahre 1908 folgende Mittelwerte bei dem durch Erhitzung gewonnenen menschlichen Schweiß. Es wurden 9 Versuche an Menschen von wenig verschiedenem Alter und Gewicht ausgeführt:

Feste Substanzen	Asche	Δ
12,33—15,55 pro Tausend	6,79—8,43	0,474—0,566

Ich erhielt anstatt dessen bei den 3 Pferden für den Wärmeschweiß:

Feste Substanzen	Asche	Δ
22,50—32,30 pro Tausend	15,50—21,70	0,91—1,40

Allgemeine Schlußfolgerungen.

Aus allen bisher auseinandergesetzten Tatsachen glaube ich folgende Schlußfolgerungen ziehen zu dürfen:

a) Die Schweißabsonderung findet beim Pferde um so rascher statt, je jünger das Tier ist, sowohl wenn die Absonderung durch Wärmewirkung, als wenn sie nach Muskelarbeit erfolgt.

---

[1]) Leclerc, Compt. rend. 107, 2, 123 und Centralbl. f. Physiol. 2, 470, 1888.

[2]) Smith, oben zitierte Arbeit.

[3]) Tarugi und Tomasinelli, Arch. di Fisiol. 5, 581, 1908.

b) Der Reichtum des Schweißes an festen Elementen, und besonders an stickstoffhaltigen Substanzen, wächst mit dem Zunehmen des Alters.

c) Der durch Muskelarbeit hervorgerufene Schweiß enthält die Bestandteile des Wärmeschweißes in erheblich höheren Mengen.

d) Die Stickstoffmenge, die die Muskeln auch während einer intensiven und andauernden Arbeit an den Schweiß abgeben, ist immer sehr gering und nie imstande, die Stickstoffbilanz, wie sie durch die Harnanalyse geliefert wird, zu beeinträchtigen.

e) Pferdeschweiß und Menschenschweiß, beide durch Wärmezufuhr gewonnen, unterscheiden sich durch einen größeren Gehalt des ersteren an festen organischen und anorganischen Stoffen und durch eine weitaus höhere Zahl des osmotischen Druckes.

Ein neuer Eisschrank.

Von

Carl Zelmanowitz (Charlottenburg).

(Aus dem Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus zur Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit im Deutschen Reiche.)

(Eingegangen am 23. Januar 1912.)

Mit 1 Figur im Text.

Im folgenden sei ein Eisschrank beschrieben, der unabhängig von seinem Standorte und bei höheren Temperaturen im Sommer mit relativ geringen Kosten auf einer tiefen Temperatur gehalten werden kann.

Die Bauart des von den Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf aus dickwandigem Kiefernholz angefertigten Eisschrankes ist folgende:

Der ganze Eisschrank besitzt eine Größe von 2,25 m, eine Breite von 1,50 m und eine Tiefe von 0,70 m. Zwischen je zwei starken Wänden liegt ein gut isolierendes Material (*G*), das sich nicht nur auf der Seiten- und Hinterwand, sondern auch auf Boden und Decke befindet; die 8 Türen, die unabhängig voneinander geöffnet werden können, sind ebenfalls damit versehen worden. An der einen Seite des Schrankes ist ein (auf der Skizze ersichtlicher) Kanal (*C*) eingebaut, der mit dem Eisreservoir durch ein durchbohrtes Blech in Verbindung steht und am Boden des Schrankes in eine ca. 2 cm hochstehende Öffnung ausläuft. Dieser Kanal dient dazu, die durchstreichende Luft und das Schmelzwasser abzuführen.

Die innere Wandbekleidung des Schrankes besteht aus glasierten Kacheln, mit denen auch die Türen ausgelegt sind. Das aus Zinkblech gefertigte Gestell zur Aufnahme von Flaschen ist etagenartig so gebaut, daß die auf vernickelten Querstangen ruhenden durchbohrten Bleche in jeder beliebigen Lage festgestellt werden können. Hierdurch ist die Möglichkeit geschaffen, Gefäße, die nicht hoch sind und relativ wenig Raum beanspruchen, unter Vermeidung eines großen Raumverlustes

bequem unterzubringen. Die Türen sind eines besseren Abschlusses wegen mit starken, gepreßten Gummiringen versehen und besitzen eine besondere Schließvorrichtung. Es sind, um beim Öffnen des Schrankes keine zu großen Kälteverluste zu bekommen, 8 Türen vorgesehen.

In verschiedener Höhe des Schrankes ist in zwei Türen je ein Thermometer angebracht, der die Temperatur im Kasten anzeigt. Am Boden befindet sich ein Ablauf, der mit der Abflußleitung des Hauses in Verbindung steht und so bequem das Schmelzwasser abführen kann. Zur rechten Seite des Eisreservoirs, ungefähr im oberen Drittel des Schrankes, befindet sich ein Luftschacht, der eine Röhrenleitung nach außen hin und eine solche zum Exhaustor besitzt. Vom Exhaustor, der auf dem Schranke angebracht ist, führt ein Rohr ebenfalls nach außen, ein zweites direkt in das Eisreservoir.

Das Eisreservoir liegt im oberen Teil des Schrankes und faßt ungefähr 2 Zentner Eis. Das Reservoir ist aus starkem Zinkblech gefertigt und hat ein Gefälle nach der Seite des Kanals, der zur Ableitung des Schmelzwassers bestimmt ist. Die am Exhaustor angebrachten Röhren sind sämtlich mit Stellklappen versehen, um nach Belieben die Luft innerhalb des Schrankes oder von außen her durch den Schrank nach außen hin zirkulieren zu lassen. Gerade die letztgetroffene Einrichtung hat den großen Vorzug, daß der Eisverbrauch in den Wintermonaten auf ein Minimum beschränkt, unter Umständen ganz aufgehoben werden kann. Ferner kann durch Umstellen der Klappen zu jeder Zeit für genügende Ventilation gesorgt werden, die bei allen Eisschränken sehr angebracht ist.

Wie der Eisschrank funktioniert, lehrt die nebenstehende Skizze (Fig. 1).

Soll eine Luftzirkulation innerhalb des Eisschrankes erfolgen, so muß naturgemäß ein Abschluß des Schrankes nach außen hin stattfinden, der durch ein Schließen der Klappen *J* und *M* zu erreichen ist. Durch Andrehen des Motors *N*, der 2500 Umdrehungen in der Minute macht, wird die Luft aus dem Eisschrank angesaugt und nach einer bestimmten Richtung hin durch Rohr *A* in das Eisreservoir gedrückt. Hier muß die Luft sich zwischen den Eisblöcken hindurch einen Weg bahnen und gelangt abgekühlt durch Kanal *C* in den

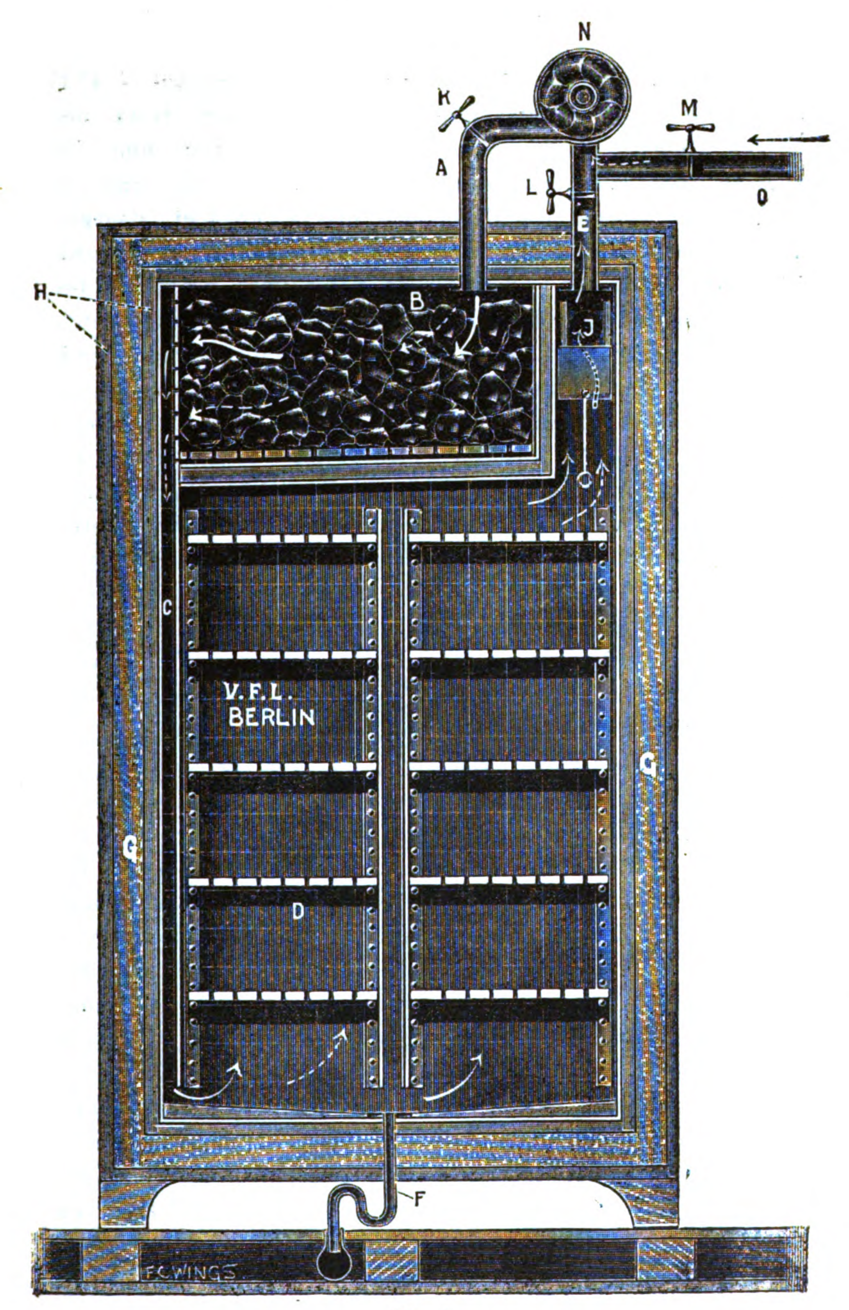


Fig. 1.

Schrank zurück, um von neuem den eben beschriebenen Weg wieder zurückzulegen.

Dadurch wird die Temperatur in kurzer Zeit auf + 4° C und noch tiefer herabgedrückt und hält sich trotz des öfteren Öffnens des Schrankes konstant. Um nun im anderen Fall eine Luftzirkulation von außen her einleiten zu können, müssen die Klappen *J* und *M* geöffnet, dagegen die Klappe *L* geschlossen werden. Die Temperatur im Schrank fällt dann noch um einige Grade tiefer, was besonders bei Frostwetter, bei dem der Eisverbrauch dann auf ein Minimum zurückgeht, eintritt. Die Luftzirkulation von außen her (*M*) durch den Schrank nach außen hin (*J*) kommt im allgemeinen nur in Betracht bei Außentemperaturen von + 4° C abwärts, während umgekehrt von + 4° C aufwärts der Effekt durch die Zirkulation der gekühlten Luft innerhalb des Schrankes wesentlich gesteigert wird.

In welchem Verhältnis stehen nun die Unterhaltungskosten unseres Eisschrankes bei Benutzung von elektrischem Strom für den Motor zu denen der Eisschränke ohne Motorbetrieb?

Beschickt man einen gewöhnlichen Eisschrank in der Größe des hier beschriebenen mit Eis, so sind, um eine Temperatur von + 8° C zu erreichen (tiefere Temperaturen erreicht man bei solchen Schränken wohl selten) ein Quantum Eis von mindestens 2 Zentnern erforderlich. Berechnet man den Zentner Eis im Durchschnitt mit 80 Pf. pro Tag, so beziffern sich die Kosten für ein Jahr auf 584 M. An der Hand vorliegender Zahlen konnte nun festgestellt werden, daß der Eisverbrauch bei Schränken mit Motorbetrieb sich wesentlich niedriger stellt und sich nur auf 1 Zentner pro Tag beziffert, was einen Betrag von 292 M. jährlich ausmacht. Hinzu kommen die Kosten für den elektrischen Strom, die sich auf 109,50 M. belaufen, demnach stellt sich der Betrieb insgesamt auf 401,50 Mk., was eine Wenigerausgabe von 182,50 M. bedeutet.

Die Annahme, der Betrieb so konstruierter Eisschränke stelle sich teurer als der von gewöhnlichen Eisschränken, wird durch diese Zahlen hinfällig. Ganz abgesehen von den geringeren Unterhaltungskosten, ist der größere Kühleffekt zu beachten, den diese Motoreisschränke aufweisen. Die hiermit erzeugte Temperatur von + 4° C dürfte für den allgemeinen Laboratoriumsbetrieb in der Regel genügen.

Notiz über „Phosphatese“.

Von

A. v. Lebedew.

(Eingegangen am 23. Januar 1912.)

In meinen Bemerkungen[1]) zu der in der Zeitschr. f. physiol. Chem.[2]) veröffentlichten Arbeit von H. Euler und S. Kullberg habe ich darauf hingewiesen, daß ein durch 3½ stündige Maceration von trockener Hefe in Zuckerlösung mit nachfolgender Filtration dargestellte Saft[3]), wie ich früher gezeigt hatte[4]), gärungswirksam sein kann. Infolgedessen schienen mir die Angaben der oben genannten Autoren zweifelhaft, daß der auf diese Weise gewonnene Saft imstande sein solle, einen Phosphorsäureester zu synthetisieren, ohne daß eine gleichzeitige Vergärung stattfände.

Jetzt finden nun Euler und Ohlsén[5]), daß die Fähigkeit zur Bildung von Phosphorsäureester ohne Kohlensäureentwicklung nicht jede Hefe besitzt, sondern nur solche, die schwach gärt und unwirksamen Saft liefert[6]). Zu diesem Zwecke haben sie eine Rasse H der St.-Eriksbrauerei in Stockholm herausgesucht. Da mir leider diese Rasse nicht zur Verfügung stand, so habe ich die bei Zimmertemperatur getrocknete Hefe der

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 75, 499, 1911.

[2]) Ibid. 74, 15, 1911.

[3]) Ich sage „Saft“ und nicht „Extrakt“, da der Zusammensetzung nach mein Macerationssaft dem Buchnerschen Preßsafte sehr ähnlich ist.

[4]) Compt. rend. de l'Acad. des Sc., séance du 3 janvier 1911. (Die erste diesbezügliche Beobachtung wurde von mir schon im Wintersemester 1909 gemacht.)

[5]) Diese Zeitschr. 37, 313, 1911.

[6]) l. c., S. 314.

Brauerei Moritz in Paris zur Nachprüfung verwendet. Sie besaß eine nur mittlere Gärkraft und lieferte nach der Maceration in Wasser (ohne Zucker) einen unwirksamen Saft. Ich habe ihn mit einer 20%igen Zuckerlösung gemischt, die „zuvor mittels lebender Hefe so weit vergoren war, daß etwa 0,1 der theoretisch möglichen CO_2 entwickelt wurde“[1]). Dabei habe ich nun entgegen den Angaben von Euler und Ohlsén weder eine Gärung noch eine Esterbildung wahrnehmen können[2]). Auch die halbstündige Erhitzung des Saftes bis 40° ist ohne Erfolg geblieben.

Damit soll nicht gesagt sein, daß die „Synthease“ von Iwanoff[3]) („Phosphatese“ von Euler und Kullberg) in den Hefen nicht existiert, im Gegenteil ist nach meinen am 10. Juli 1911 veröffentlichten Versuchen[4]) die Anwesenheit einer solchen unbedingt anzunehmen. Denn es ist mir im Kontrollversuche nicht gelungen, das Dioxyaceton mit dem Phosphatgemisch ohne Hefesaft zu verestern[5]), doch ist es, wie mir scheint, nicht leicht, die Existenz eines Zuckerphosphorsäureester synthetisierenden Enzyms der Hefe einwandsfrei zu beweisen.

Zum Schlusse möchte ich bei dieser Gelegenheit bemerken, daß ich, um einen wirksamen Hefesaft darzustellen, die Hefe bei 25 bis 35° austrocknen lasse und nicht bei Zimmertemperatur, wie es Euler und Ohlsén irrtümlich behaupten[6]). Ich habe sogar in einer Reihe von Mitteilungen ausdrücklich betont, daß die Temperatur des Austrocknens der Hefe einen großen Einfluß auf die Wirksamkeit des Macerationssaftes hat[7]). Schon 1907 habe ich durch vergleichende Versuche festgestellt, daß

---

[1]) l. c., S. 316. 25 ccm Saft + 20 ccm vorbeh. Rohrzuckerlösung + 10 ccm 5% Na_2HPO_4.

[2]) Die Bestimmung der Phosphationen in der Lösung wurde nach der Urannitratmethode ausgeführt. Die Versuche will ich indessen nicht fortsetzen, da Euler sich und seinen Mitarbeitern das weitere Studium der Iwanoffschen „Synthease“ („Phosphatese“) vorbehalten hat.

[3]) Centralbl. f. Bakt. II, 24, 2, 1909.

[4]) Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 153, 136, 1911.

[5]) Ibid. und Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 44, 2940, 1911.

[6]) l. c., S. 314 und 316.

[7]) l. c. und Bul. de la Soc. chim. de Fr., séances du 27 janvier et 24 mars, 4e, 9, 76, 411, 744, 1911; Zeitschr. f. physiol. Chem. 73, 452, 1911 (vgl. besonders die zusammenfassende Tabelle, S. 450 und 451).

frische Hefe der Schultheißbrauerei in Berlin, nach der Buchnerschen Methode verarbeitet, oft einen nur schwach wirksamen Preßsaft von der Gärkraft 0,3 bis 0,5 gab, dieselbe Hefe aber nach dem Austrocknen bei 35 bis 45° einen solchen mit Gärkraft 1,7 bis 1,9 lieferte[1]). In meiner ausführlicheren Arbeit über Extraktion der Zymase erkläre ich diesen recht merkwürdigen Einfluß der Temperatur durch die Anwesenheit einer Prozymase in den Hefezellen und außerdem durch eine verstärkte Bildung von Koenzym[2]).

---

[1]) Bull. de la Soc. chim. de Fr. 4e, 9, 746, 1911.

[2]) Die Arbeit wurde der Redaktion „Annales de l'Inst. Pasteur" schon im Sommer 1911 überreicht, doch ist sie leider erst jetzt erschienen: 26, 25, 1912. — Vgl. auch ibid. 25, 682, 1911.

Chemische Umwandlungen durch Strahlenarten. V.

Von

Carl Neuberg.

(Aus der chemischen Abteilung des Tierphysiologischen Instituts der Kgl. Landwirtschaftlichen Hochschule, Berlin.)

In mehreren Abhandlungen aus den Jahren 1908 bis 1910 habe ich gezeigt[1]), daß fast alle wichtigen Substanzen des pflanzlichen und tierischen Organismus in ausgesprochenem Maße lichtempfindlich werden, wenn sie bei Gegenwart von Mineralstoffen, insbesondere von Eisen-, Mangan- oder Uransalzen, dem Sonnenlichte ausgesetzt werden. Das gilt für Kohlenhydrate, Proteine und für viele aliphatische wie cyclische Stoffe. Es handelt sich dabei im wesentlichen um Abbaureaktionen.

Als katalytische Lichtreaktionen habe ich meine Umwandlungen bezeichnet, da sie nur bei Gegenwart eines Metallsalzes erzielt werden konnten und im Dunkeln völlig während der Zeit ausblieben, die bei der Bestrahlung in den mineralstoffhaltigen Lösungen zu beträchtlichen Veränderungen führte. Dem Sonnenlicht prinzipiell gleich wirkten in meinen Katalyseversuchen künstliche Strahlenquellen, von denen ich — wie früher erwähnt — das Licht der Finsen- und Quarzlampe verwendet habe.

Mit diesen künstlichen Strahlenquellen sind seither von anderen Seiten eine Reihe von Versuchen angestellt. Besonders interessante synthetische Reaktionen hat J. Stoklasa[2]) in Gemeinschaft mit W. Zdobnický verwirklicht, namentlich sind aber gleichfalls Abbaureaktionen beschrieben, so von D. Berthelot und H. Gaudechon sowie von H. v. Euler.

---

[1]) C. Neuberg, diese Zeitschr. 13, 305, 1908; 17, 270, 1909; 27, 271, 1910; 29, 279, 1910.

[2]) J. Stoklasa und W. Zdobnický, diese Zeitschr. 30, 433, 1911.

Von meinen früheren Versuchen weichen die Experimente der letztgenannten Autoren namentlich dadurch ab, daß sie konzentriertestes ultraviolettes Licht bei Abwesenheit eines Mineralstoffkatalysators, aber bei hohen Temperaturen zur Anwendung bringen.

So interessant die Ergebnisse im einzelnen sind, muß doch ausgesprochen werden, daß die Versuchsanordnungen von Berthelot und Gaudechon und von Euler sich von den in der Natur gegebenen Verhältnissen so beträchtlich entfernen, daß eine biologische Verwertbarkeit zweifelhaft sein muß.

Für den gedachten Zweck müssen die Befunde der französischen Autoren[1]) gänzlich ausscheiden, da sie unter völlig „unphysiologischen" Verhältnissen, namentlich fast bei Siedetemperatur, nämlich bei 90°, vorgenommen worden sind. Auch bei Eulers Versuchsanordnung dürften recht hohe Wärmegrade geherrscht haben[2]). Denn bei dem von ihm gewählten Abstande (5,5 cm) seiner Gefäße von der Quarzlampe muß eine beträchtliche Erhitzung stattfinden, und in der Tat gaben H. Euler und Ohlsén an, daß die Temperatur 79° (± 0,5°) betragen habe!

Von diesen extremen Verhältnissen habe ich mich absichtlich ferngehalten und den natürlichen Bedingungen näherzukommen gesucht.

Denn in praxi findet in der Natur jede Lichtwirkung auf Organismen ausschließlich in Gegenwart von Mineralstoffen statt (Eisensalze sind z. B. überall zugegen); und dann habe ich nur „physiologische" Temperaturen gewählt, indem ich meine Lösungen einfach ins Freie setzte und jene Schwankungen mitmachen ließ, die wechselnde Bewölkung sowie namentlich die Aufeinanderfolge von Nacht und Tag mit sich bringen.

Der wesentlichste Unterschied dürfte aber außer in den Temperaturdifferenzen in der Natur der zur Wirkung gelangenden Strahlen liegen.

---

[1]) Übrigens sind eigentümlicherweise Berthelot und Gaudechon bei der Diskussion ihrer Resultate mit keinem Wort auf meine analogen Versuche und auf die längst vor ihnen von mir gezogenen Schlußfolgerungen eingegangen!

[2]) H. v. Euler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 71, 311, 1911. — H. v. Euler u. H. Ohlsén, Journ. de chim. et de physiol. 9, 416, 1911.

Meine Versuche sind zum größten Teile in einfachen Glaskolben und -flaschen angestellt. Es kann aber gar keinem Zweifel unterliegen, daß speziell von der Quarzlampe gelieferte und in besonders dünne Quarzgefäße geleitete Strahlen zum allergrößten Teile in unseren Sonnenstrahlen bzw. Tageslicht fehlen, d. h. von der Atmosphäre absorbiert sind.

Deshalb überrascht es nicht, daß auch die einfachsten von Berthelot und Gaudechon sowie von Euler beschriebenen Versuche unter „physiologischen Bedingungen", d. h. im Sonnenlicht, mißlingen.

I. Versuche mit Traubenzucker.

Es ist mir nicht gelungen, eine Veränderung, geschweige eine Zerstörung, von d-Glucose allein durch Sonnenlicht unter Bildung von Wasserstoff, Methan, Kohlensäure und Kohlenoxyd zu erreichen. Nach M. Berthelot und H. Gaudechon[1]) wird eine 10%ige Traubenzuckerlösung innerhalb 10 Stunden durch die Strahlen der Quecksilber-Quarzlampe fast quantitativ zersetzt und liefert Kohlenoxyd, Methan, Wasserstoff neben nicht brennbaren Gasen, d. h. Kohlendioxyd.

a) 100 ccm 10%ige sterilisierte Traubenzuckerlösung wurden in ein steriles Gefäß von 250 ccm Gehalt aus dünnem Glas[2]) eingefüllt, letzteres dann zugeschmolzen und nochmals sterilisiert. Diese Probe stand dann vom 5. V. bis 24. VII. 1911 im Freien.

Das Gefäß öffnete sich ohne den geringsten Druck, die Farbe war eine Spur gelblich.

Am 5. V. betrug die Drehung + 9,9%,
am 24. VII. war sie + 9,8%.

b) Derselbe Versuch war mit einem Quarzkolben angesetzt.

---

[1]) M. Berthelot und H. Gaudechon, Compt. rend. 151, 395, 1910.

[2]) Dasselbe war vorher mit verdünnter Salzsäure mehrfach ausgekocht, um eine Alkaliwirkung des Glases zu beseitigen. Denn in alkalischer Lösung bewirkt ultraviolettes Licht nach Versuchen von Paul Mayer (diese Zeitschr. 32, 1, 1911) eine Zerstörung von d-Glucose unter Bildung von Oson, Fettsäuren und Aldehyden. Der Traubenzucker war reinstes, 4 mal umkrystallisiertes Präparat.

100 ccm 10%ige sterilisierte Glucoselösung wurden in einen sterilen 250 ccm fassenden Quarzkolben von hoher Durchsichtigkeit eingefüllt. Der Verschluß wurde durch Paraffinierung des Korkes bewirkt und dieser durch Aufkittung eines kleinen Bechergläschens noch gesichert.

Die Lösung blieb vom 5. V. bis 3. VII. 1911 im Freien stehen. Eine Verfärbung war nicht wahrzunehmen, ebensowenig ein Druck beim Öffnen des Gefäßes.

Anfangsdrehung = 9,9%;
Enddrehung = 9,9%.

c) Gleichzeitig wurden 100 ccm derselben Traubenzuckerlösung in einem gewöhnlichen Glaskolben unter Zugabe von 1 g Ferrisulfat dem Sonnenlichte exponiert. Nach 3 Tagen war die Drehung von 9,9% auf 6,4% zurückgegangen und es waren alle die von mir früher beschriebenen Veränderungen (Bildung von Oson, von in der Kälte reduzierender Substanz sowie von Orcinreaktion liefernden Körpern) höchst deutlich.

d) Zur Kontrolle waren 100 ccm 10%ige Traubenzuckerlösung mit 1 g Ferrisulfat im Dunkelzimmer 3 Tage belassen. Es konnte keine Drehungsänderung oder Bildung von Umwandlungsprodukten konstatiert werden, die demnach nicht einer einfachen Oxydation durch Ferrisalz ihre Entstehung verdanken.

Man sieht, welch mächtige Effekte die kombinierte Wirkung von Tageslicht und Eisensalz zuwege bringt, während jedes der Agenzien allein ohne Wirkung ist.

II. Versuche mit Rohrzucker.

Wie ich zuerst angegeben habe[1]), wird Saccharose im Licht bei Gegenwart von Metallsalzen recht leicht invertiert.

Euler und Ohlsén[2]) haben dann mitgeteilt, daß die gleiche Reaktion auch durch die Strahlen einer Quarzlampe ausgelöst wird, die 5,5 cm von der in einem offenen Quarzschälchen befindlichen Saccharoselösung entfernt war und auf 79° heizte. Die Inversion war nach 1 Stunde schon deutlich, nach 3 Stunden recht beträchtlich.

---

[1]) C. Neuberg, diese Zeitschr. 13, 309, 1908; 29, 283, 1910.

[2]) l. c. 1911.

a) Eine Lösung von 5 g Saccharose, die mehrfach umkrystallisiert war, in 100 ccm 2mal frisch destillierten Wassers wurde in ein Glasgefäß eingeschmolzen und trotz vorheriger Sterilisation nochmals sterilisiert.

Die Belichtung im Freien dauerte vom 6. V. 11 bis 23. V. 1911.

Die Lösung reduzierte Fehlingsche Mischung nicht, bis auf jene Spur, die sich durch Kupferoxydulausscheidung bei längerem Kochen von Rohrzuckerlösungen fast stets zu erkennen gibt.

Anfangsdrehung: entsprechend 6,2°/₀ Glucose
Enddrehung: „ 6,1°/₀ „

b) Der analoge Versuch im Quarzkolben (6. V. bis 23. V. 1911) mit Paraffinverschluß ergab das gleiche Resultat.

Anfangsdrehung: entsprechend 6,2°/₀ Glucose
Enddrehung: „ 6,2°/₀ „

Auch hier war keine Spaltung eingetreten.

c) Das Bild änderte sich sofort, als eine Lösung von Rohrzucker in ausgekochtem Leitungswasser statt in doppelt destilliertem Wasser angestellt wurde.

Hier war nach Bestrahlung der sterilisierten Lösung vom 6. V. 1911 bis 23. V. 1911 eine deutliche Inversion eingetreten. Die Drehung war von 6,2°/₀ auf 2,85° gesunken; Fehlingsche Mischung wurde kräftig reduziert.

Da das verwendete Wasser nicht sauer, sondern schwach alkalisch reagierte, handelt es sich hier nicht um eine Säurehydrolyse, sondern um eine photokatalytische Reaktion der Mineralbestandteile des Leitungswassers.

d) Sehr viel schneller tritt die Inversion durch Licht bei Gegenwart von Ferrosulfat ein, das an sich neutral reagiert und durch Luftoxydation höchstens in basisches Ferrisulfat übergehen kann:

$$2FeSO_4 + O = Fe_2O(SO_4)_2.$$

Die Hydrolyse ist dann von ganz anderer Größenordnung, so daß an ihrer photokatalytischen Natur kein Zweifel bestehen kann.

100 ccm ca. 5°/₀iger Saccharoselösung wurden unter Zugabe von 0,5 g reinem Ferrosulfat in einem locker verkorktem 250 ccm fassenden Glaskolben vom 8. V. 1911 bis 12. V. 1911

ins Freie gesetzt. Die Flüssigkeit war klar und farblos, die Farbe der Ferroionen war kaum zu sehen, geschweige die von Ferriionen.

Die Drehung war von 6,1 %[1]) auf — 0,2 %[1]) gesunken. Die Flüssigkeit reduzierte Fehlingsche Mischung schon in der Kälte und enthielt neben Invertzucker die von mir früher beschriebenen Umwandlungsprodukte der durch Spaltung entstandener Monosaccharide.

e) Zur Kontrolle blieb eine gleichzeitig angesetzte Probe von 100 ccm 5 %iger Rohrzuckerlösung mit 0,5 g Ferrosulfat 4 Tage im Dunkeln stehen.

Anfangsdrehung[1]): 6,1 %,
Enddrehung[1]): 6,05 %.

III. Versuche mit Milchsäure.

Sowohl bei Anwesenheit von Uransulfat als von Eisensalzen wird aus Milchsäure nach meinen früheren Versuchen[2]) durch Besonnung Acetaldehyd abgespalten.

Später hat Euler[3]) mitgeteilt, daß Milchsäure unter der Einwirkung der Strahlen einer Quarzlampe in Kohlendioxyd und Äthylalkohol zerfällt, der einer Reduktion zunächst entstandenen Aldehyds durch gleichzeitig gebildete Ameisensäure seine Entstehung verdankt.

Es war von großer Wichtigkeit, festzustellen, ob auch Sonnenlicht diese Umwandlung der Milchsäure bewirken könne, d. h. wenn eine reine Milchsäurelösung ohne Zusatz eines Katalysators dem Tageslicht ausgesetzt wurde.

Es ergab sich jedoch, daß auch bei 19tägiger Belichtung in einem Quarzkolben reine Milchsäurelösung völlig unverändert blieb. Selbst die Abspaltung von Acetaldehyd trat nicht ein, während eine Kontrolle wiederum lehrte, daß bei Gegenwart von Ferrosulfat die Umwandlung prompt durch Sonnenlicht bewerkstelligt wurde.

a) Eine ca. 9 %ige Lösung von Milchsäure in doppelt destilliertem Wasser wurde sterilisiert und in einen sterilen Quarzkolben davon 100 ccm abgefüllt.

---

[1]) Abgelesen in einem Prozente Traubenzucker anzeigenden Apparat.

[2]) C. Neuberg, diese Zeitschr. 13, 309, 1908; 29, 283, 1910.

[3]) H. Euler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 71, 312, 1911.

Der mit Korkstopfen, Paraffin und einem kleinen aufgekitteten Bechergläschen verschlossene Quarzkolben wurde in der Zeit vom 29. V. bis 16. VI. 1911 besonnt.

Ein Zerfall der Milchsäure in CO_2 und Äthylalkohol hätte sich durch eine Abnahme der Acidität verraten, eine Aldehydspaltung durch Auftreten von Acetaldehyd zu erkennen geben müssen.

Bei der Öffnung des Kolbens war weder Druck noch eine Verfärbung wahrzunehmen. Die Anfangsacidität entsprach einem Gehalt von 8,85% Milchsäure, die Endacidität wurde zu 8,92% gefunden.

Ameisensäure und Acetaldehyd waren auch nicht in Spuren nachzuweisen.

b) Dieses völlig negative Ergebnis veranlaßte mich, denselben Versuch mit einer Quecksilber-Quarzlampe von Heraeus zu wiederholen. Dieselbe lieferte 3180 Kerzen.

Zur Anwendung kam die gleiche Milchsäure; 100 ccm wurden in einem 250 ccm fassenden Quarzkolben den Strahlen der Lampe exponiert. Allerdings wählte ich eine Entfernung von ungefähr 43 cm, um eine abnorme Erwärmung zu vermeiden. Die Temperatur (gemessen in einem zweiten, gleichfalls mit der Milchsäurelösung gefüllten Quarzkolben) stieg auf 40,5° ad maximum.

Der eigentliche Versuchskolben war durch ein zugleich als Rückflußkühler wirkendes Gasentbindungsrohr mit einer Gasbürette versehen. Es ging jedoch lediglich eine aus ausgetriebener Luft bestehende Gasblase über. Eine wirkliche Kohlensäureentwicklung fand bei 8stündiger Bestrahlung nicht statt, und die Titration der abgekühlten Flüssigkeit ergab die unveränderte Milchsäurequantität.

Euler hat nun aus einer n-Milchsäure, d. i. eine 9%ige Lösung, nach 1 Stunde 9 ccm, nach 4 Stunden 43 ccm fast reines Kohlendioxyd erhalten[1]). Daraus muß man schließen, daß die von ihm gewählte sehr viel höhere Temperatur und seine besondere Apparatur (ganz dünne Quarzkölbchen in 5,5 cm Entfernung von der Lichtquelle) nötig sind, um seine Effekte zu erzielen.

[1]) Es ist jedoch nicht angegeben, wieviel Kubikzentimeter der n-Milchsäure im Quarzgefäß bestrahlt wurden.

IV. Versuche mit Benzoesäure.

Eine biologisch recht interessante Reaktion ist die Kernhydroxylierung der Benzoesäure zu Salicylsäure, die ich durch Besonnung einer Benzoesäurelösung in Gegenwart von Ferrisulfat bewirkt habe[1]).

Diese Umwandlung besitzt, wie früher betont, ein pflanzenphysiologisches Interesse und wegen der Oxydation des Benzolkerns unter solch gelinden Bedingungen vielleicht Bedeutung für das Verständnis des Angriffs aromatischer Ringe im Organismus.

Diese bei Gegenwart von Eisensalz[2]) so leicht eintretende katalytische Lichtreaktion läßt sich nun ohne den Metallsalzkatalysator weder durch Sonnenlicht noch durch die Strahlen der Quarzlampe verwirklichen. Sie tritt übrigens auch bei Eisengegenwart mit ultraviolettem Licht auffallend schwach im Vergleich mit Sonnenstrahlen ein.

Im kommenden Sommer sollen die bei meinen Photokatalysen wirksamen Strahlenarten einer genauen Charakterisierung unterworfen werden.

Schon heute läßt sich jedoch sagen, daß die von Berthelot und Gaudechon sowie von Euler verwendeten Strahlenarten von den in meinen Versuchen wirkenden recht verschieden sein müssen; denn bei meiner Versuchsanordnung gelingt die Reproduktion der von den genannten Autoren beschriebenen Experimente nicht. Auch durch Verlängerung der Besonnung ist es bisher nicht möglich gewesen, die mit ultraviolettem Licht erzielten Effekte mit Sonnenlicht nachzuahmen; diese benötigen also ganz anderer Energie- und Wärmequanten, als im gewöhnlichen Sonnen- bzw. Tageslicht vorhanden sind.

Demgegenüber weisen meine Versuchsanordnungen manche in biologischer Hinsicht gewiß nicht belanglosen Bedingungen auf: Die Reaktionen treten bei „natürlichen" Wärmegraden ein und sind überdies — wie erwähnt[3]) — in hohem Maße von

---

[1]) C. Neuberg, diese Zeitschr. 27, 271, 1910; 29, 290, 1910.

[2]) Wie verschieden die Wirkungsweise von Tageslicht und künstlichen ultravioletten Strahlen einer Quarzlampe ist, geht auch daraus hervor, daß Berthelot und Gaudechon (Compt. rend. 152, 262, 1911) geradezu eine hemmende Wirkung von Metallsalzen für ihre Photolysen angeben.

[3]) C. Neuberg, diese Zeitschr. 29, 292, 1910.

der Temperatur überhaupt unabhängig. Sie vollziehen sich ferner in gewöhnlichen Glasgefäßen und in dicken Schichten, also unter Verhältnissen, die viel mehr den atmosphärischen Lichtwirkungen auf Pflanze und Tier gleichen, wo die Strahlen Wasser- und Lipoidhüllen oder gar die Epidermis durchdringen müssen.

Deshalb kann man wohl diese Effekte eher den bekannten Wirkungen hydrolysierender und oxydierender Enzyme an die Seite stellen, als die unter den extremen Bedingungen von Gaudechon und Berthelot bewirkten Umwandlungen; bestehen letztere doch vielfach in weiter nichts als in einer Zerstörung der bestrahlten organischen Substanz durch das konzentrierte ultraviolette Licht wie bei einer trockenen Destillation, und ergeben demgemäß die gasförmigen Zersetzungsprodukte CO, CO_2, H, CH_4 und andere Kohlenwasserstoffe.

Weitere Versuche über die Entgiftung von Säure durch Salze.

Von

Jacques Loeb und Hardolph Wasteneys.

(Aus dem Rockefeller Institute, New York.)

(Eingegangen am 9. Januar 1912.)

1. Die folgenden Tatsachen sollen zur Ergänzung einer früheren Mitteilung über denselben Gegenstand dienen[1]). Wir bestimmten die maximale Menge HCl, die durch verschiedene Konzentrationen einer Salzlösung noch entgiftet werden kann. Zunächst wurde zur Entgiftung eine Mischung von NaCl, KCl und $CaCl_2$ gewählt, und zwar in dem Verhältnis, in dem diese Salze im Seewasser existieren. Die folgenden zwei Beispiele sollen illustrieren, wie der Grenzwert für die entgiftende Wirkung erlangt wurde. Wie gewöhnlich wurden je 6 Fische (Fundulus) in 500 ccm der Lösung gebracht und jeden Tag die Zahl der überlebenden Fische ermittelt.

Tabelle I.

Nach	Zahl der überlebenden Fische in 100 ccm $^m/_2$-NaCl, KCl, $CaCl_2$				
	+ 0,2	0,4	0,6	0,8	1,0 ccm $^n/_{10}$-HCl
1 Tage	6	6	4	0	0
4 Tagen	6	3	4		
11 „	5	2	4		

100 ccm $^m/_2$-Lösung von NaCl, KCl, $CaCl_2$ sind also im stande 0,6, aber nicht 0,8 ccm $^n/_{10}$-HCl zu entgiften.

---

[1]) Diese Zeitschr. **33**, 489, 1911.

Tabelle II.

Nach	Zahl der überlebenden Fische in 100 ccm $^m/_4$-NaCl, KCl, $CaCl_2$				
	+ 0,6	0,8	1,0	1,2	1,4 ccm $^n/_{10}$-HCl
1 Tage	6	6	6	5	1
4 Tagen	6	4	6	4	1
8 „	6	4	0	4	1

100 ccm $^m/_4$-NaCl, KCl, $CaCl_2$ sind also noch imstande, 1,4 ccm $^n/_{10}$-KCl zu entgiften. Der Grenzpunkt der Wirksamkeit läßt sich für die Entgiftung der Säure deshalb sicher bestimmen, weil, wenn die Entgiftungsgrenze einer Salzlösung für eine Säure überschritten ist, die Fische gewöhnlich schon in wenigen Stunden getötet werden.

Derartige Versuche wie in Tabelle I und II wurden in großer Zahl durchgeführt, um die entgiftende Wirkung verschiedener Konzentrationen von NaCl + KCl + $CaCl_2$ für HCl zu ermitteln. Tabelle III gibt das Resultat.

Tabelle III.

Konzentration der Lösung von NaCl + KCl + $CaCl_2$	Maximale Menge $^n/_{10}$-HCl, die die Fische in 100 ccm dieser Lösungen ertragen
0	0,1—0,2 ccm
$^m/_{100}$	0,2 „
$^m/_{16}$	0,5 „
$^m/_8$	1,0 „
$^m/_4$	1,2—1,4 „
$^3/_8$ m	0,8 „
$^m/_2$	0,6 „
$^5/_8$ m	0,3 „
$^6/_8$ m	0,2 „

Diese Zahlen haben vielleicht eine Bedeutung für die Frage, ob das Ödem der Zellen durch Säure bestimmt ist, eine Möglichkeit, auf die Loeb vor 14 Jahren die Aufmerksamkeit lenkte[1]). Man muß nun berücksichtigen, daß es sich bei vielen Formen des Ödems um einen Wasseraustritt in die Intercellularräume handelt und nicht um eine Schwellung der Zellen. Allein die hohe Menge Säure, die durch bloße Gegenwart von Neutralsalzen entgiftet wird, macht es zweifelhaft, ob die in den Zellen, namentlich bei Sauerstoffmangel, gebildete Säuremenge aus-

[1]) Loeb, Arch. f. d. ges. Physiol. 70, 467, 1898.

reicht, um ein Ödem der Zellen hervorzurufen. Freilich ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß die Konzentration der Salze in der Zelle niedriger ist als im Blute.

Man sieht, daß das Maximum der Säure durch eine $^m/_4$-Lösung entgiftet wird. Das ist ungefähr die Konzentration des Blutes mariner Teleostier. Fundulus lebt in einer $^m/_2$-Lösung (Seewasser), und wir erwarteten, daß auch eine solche Lösung die höchste Menge Säure zu entgiften imstande sein würde, was aber nicht der Fall ist.

2. Nach den Versuchen von Pauli und Handovsky über den Antagonismus zwischen Salzen und Säuren in bezug auf die physikalischen Eigenschaften der Eiweißkörper war zu erwarten, daß die entgiftende Wirkung einer reinen NaCl-Lösung und einer reinen $CaCl_2$-Lösung auf Säure für die Fische ungefähr die gleiche sein sollte. Das hat sich auch bestätigt, wie folgende Tabelle zeigt:

Tabelle IV.

Konzentration	Maximale Menge $^n/_{10}$-HCl, die durch 100 ccm entgiftet wird	
	NaCl	$CaCl_2$
$^m/_{500}$		0,2
$^m/_{100}$		0,3
$^m/_{50}$		0,4
$^m/_{16}$	0,4	0,5
$^m/_8$	0,8—1,0	0,8
$^m/_4$	1,2—1,4	
$^3/_8$ m	0,8	
$^m/_2$	$< 0,5$	

Man sieht, daß für sehr schwache Konzentrationen die entgiftende Wirkung von $CaCl_2$ etwas größer ist als die von NaCl (oder auch NaCl + KCl + $CaCl_2$), was wir ja schon früher fanden. Aber für Konzentrationen von $^m/_8$ ist die entgiftende Wirkung von $CaCl_2$ nicht größer als die von NaCl. Das entspricht dem Befunde von Pauli und Handovsky und stützt die Annahme, daß es sich bei der von uns bei Fischen gefundenen Entgiftung von Säuren durch Salze darum handelt, daß eine Säurewirkung auf Eiweiß durch Salze gehemmt wird.

Über die entgiftende Wirkung von Lösungen von $CaCl_2$, die stärker sind als $^m/_8$, konnten wir keine Versuche anstellen,

weil in dieser Konzentration das $CaCl_2$ selbst die Fische zu rasch tötet.

3. Die direkte Beobachtung der Wirkung auf die Haut und die Kiemen gibt einige Aufschlüsse über den Mechanismus der schädlichen Wirkung der Säure und der Entgiftung derselben durch Salze. Werden die Fische in eine reine Säurelösung gebracht oder eine Säurelösung, die nicht genug Salz enthält, so wird die Haut bald weiß und fällt in Fetzen ab. Sobald aber die zur Entgiftung ausreichende Menge Salz zugefügt wird, hört diese Erscheinung ganz oder zum Teil auf, und die Haut bleibt völlig oder nahezu normal. Schneidet man die Kiemen aus einem Fundulus und bringt man dieselben in eine neutrale Lösung von $^m/_8$-NaCl + KCl + $CaCl_2$, so bleiben dieselben stundenlang normal. Bringt man die Kiemen in eine Lösung von 0,6 ccm $^n/_{10}$-HCl in destilliertem Wasser, so quellen dieselben rasch und werden trübe. Fügt man der Lösung aber genug NaCl zu, um die Säuren zu entgiften, so bleiben auch die Kiemen in einer solchen Lösung lange normal.

Wir deuteten bereits in der früheren Mitteilung an, daß der rasche Tod der Fische in einer Säurelösung dadurch herbeigeführt wird, daß die Kiemen zur Atmung unbrauchbar werden. Wie das geschieht, wird aus diesen direkten Beobachtungen an der Haut und den Kiemen klar. Die Epithelzellen werden durch die Säure zum Gerinnen gebracht. Ist die genügende Menge Neutralsalz zugegen, so benehmen sich die Zellen als ob die Säure nicht vorhanden oder wenigstens stark abgeschwächt wäre. Will man sich eine Vorstellung davon machen wie das möglich ist, so kann man vielleicht von der Erfahrung ausgehen, daß Säure Gelatine zum Schwellen bringt, während der ausreichende Salzzusatz die Gelatine entwässert. Nimmt man an, daß an der Oberfläche der Epithelzellen eine Schicht eines Eiweißkörpers vorhanden ist, der sich wie Gelatine verhält, so wird derselbe bei Gegenwart von Säure ohne Salz oder mit zu wenig Salz quellen und damit der Säure den Eintritt in die Zelle erlauben. Die in die Zelle eintretende Säure bedingt hier Gerinnung und damit den Tod der Zellen. Ist aber die genügende Menge Neutralsalz zugegen, so wird die Gelatine entwässert — gegerbt — und relativ undurchgängig für Säure. Die Säure bleibt in der Gelatine und gelangt nicht in die Zelle.

Die Zellen der Kiemen und der Haut bleiben so am Leben.

4. Diese Tatsachen erlauben auch den Nachweis, daß Kohlensäure auf die Haut und die Kiemen ebenso wirkt wie jede andere Säure. Kohlensäure unterscheidet sich in ihrer Wirkung auf lebende Zellen von den starken Säuren wie HCl, daß die letzteren nur oder fast nur oberflächlich wirken, während CO_2 (infolge ihrer schwachen Dissoziation ?) rasch in die Gewebe eindringt und so auch auf das Zentralnervensystem der Fische wirken kann. Läßt man einen kräftigen Strom von CO_2 ein paar Minuten durch destilliertes Wasser gehen und bringt man dann Fundulen in diese Lösung, so werden dieselben bald betäubt; etwas später aber stellen sich auch die vorhin geschilderten Säurewirkungen auf die Haut und die Kiemen ein. Bei der Anwendung von HCl bleiben die nervösen Wirkungen aus, weil diese Säure vornehmlich nur auf das Epithel wirkt, aber nicht durch die Haut eindringt.

Man kann nun leicht zeigen, daß Zusatz von Neutralsalz die oberflächliche Ätzwirkung der CO_2 auf die Haut der Fische aufzuheben, resp. zu verzögern imstande ist.

Wir verfuhren bei diesen Versuchen folgendermaßen: In einem Gasometer befand sich ein Gemisch von Luft und CO_2 in ganz bestimmtem Verhältnis. Mit diesem Gasometer waren 5 Glaszylinder von ca. 200 ccm Volumen verbunden, in die 50 ccm Flüssigkeit gebracht wurden. Jeder Zylinder hatte einen luftdicht eingeschliffenen Glasdeckel, in den zwei Glasröhren eingeschmolzen waren, eine zum Einführen, die andere zum Ausführen der Gase. Jede Röhre war mit einem luftdicht schließenden Einweghahn versehen. Wenn die Durchströmung beendet war, so konnte man durch Schließen der Hähne jeden Zylinder luftdicht abschließen. Vor Beginn des Versuches wurde $^1/_2$ Stunde lang ein sehr kräftiger Strom des Luft-CO_2-Gemisches durch alle 5 Gefäße geleitet. Dann wurden in jedes Gefäß je 2 kleine Fische gebracht, während der Strom noch durchging, und nach dem Einbringen der Fische (Fundulus) wurde der Strom noch 5 Minuten lang unterhalten. Dann wurde jedes Gefäß durch Abschluß der Hähne isoliert. Jedes Gefäß enthielt genug O, um die Fische 2 Tage bei der Temperatur der Versuche (ca. 19°) am Leben zu erhalten. Wir wollen nun die

Resultate einer Reihe von Versuche beschreiben, die mit verschiedener CO_2-Tension angestellt wurden. In der ersten Versuchsreihe enthielten die 5 Versuchsflaschen je 50 ccm H_2O, $^m/_{50}$-, $^m/_{25}$-, $^m/_{10}$-, $^m/_5$-NaCl. Der Gehalt an Luft + CO_2 ist in Volumenprozent (bei Atmosphärendruck) angegeben. Die Temperatur war in allen Versuchen 18 bis 19°, ging in der Nacht aber etwas herunter.

Jede Lösung enthielt 2 Fische.

Tabelle V.

Gasgemisch	Zahl der überlebenden Fische nach 18 Std. Natur der Lösung				
	H_2O	$^m/_{50}$-	$^m/_{25}$-	$^m/_{10}$-	$^m/_5$-NaCl
5% CO_2, 95% Luft	1	1	2	2	2
10% CO_2, 90% Luft	0	2	2	2	2
15% CO_2, 85% Luft	0	0	2	2	2
20% CO_2, 80% Luft	0	0	0	2	2
25% CO_2, 75% Luft	0	0	0	0	1
$33^1/_3$% CO_2, $66^2/_3$% Luft	0	0	0	0	0

Kontrollversuche, in denen die Ordnung der Gefäße eine andere war, gaben dasselbe Resultat. Bei den Fischen, die in H_2O oder in den schwachen Salzlösungen waren, wurde die Haut der Flossen und des ganzen Körpers rasch weiß. Bei stärkeren Konzentrationen der CO_2 trat das auch in den schwächeren Salzlösungen ein.

Da es wegen der Giftigkeit reiner Chlornatriumlösungen nicht möglich war, höhere Konzentrationen des Salzes anzuwenden, wurden noch einige Versuche mit einem Gemisch von NaCl + KCl + $CaCl_2$ angestellt in dem Verhältnis, in dem diese Salze im Seewasser enthalten sind.

Tabelle VI.

Gasgemisch	Zahl der überlebenden Fische nach 18 Std. Natur der Lösung				
	H_2O	$^m/_8$-	$^m/_4$-	$^3/_8$ m-	$^m/_2$-NaCl, $CaCl_2$, KCl
20% CO_2, 80% Luft	0	2	2	2	0
25% CO_2, 75% Luft	0	0	1	1	

Man sieht wieder, daß eine $^m/_2$-Lösung keine so starke entgiftende Wirkung hat wie eine $^m/_4$-Lösung. Die Resultate sind in Übereinstimmung mit den in Tabelle V erhaltenen.

Vor 13 Jahren wies Loeb in der Festschrift für A. Fick zuerst darauf hin, daß ein fundamentaler Unterschied in der physiologischen Wirkung der Salze und Nichtleiter besteht, und später wies er nach, daß die Giftwirkung der Elektrolyte zwar durch gewisse andere Elektrolyte, aber im allgemeinen nicht durch Nichtleiter aufgehoben werden kann. Wir stellten Versuche über die Entgiftung von CO_2 und HCl mit Dextrose und Rohrzucker an, die aber alle negativ verliefen. Dextrose und Rohrzucker hemmen die giftige Wirkung von Säuren nicht oder kaum merklich.

Sumner behauptet, daß, wenn man Fundulus in ein Gefäß mit destilliertem Wasser bringt, die Fische rasch sterben (in etwa 2 bis 5 Tagen), daß aber der Zusatz von wenig Seewasser oder Salz sie am Leben erhält. Sumner brachte immer relativ viele Fische in wenig destilliertes Wasser. Wir finden aber, daß, wenn man nur wenig Fische in viel destilliertes Wasser bringt, dieselben am Leben bleiben. Wenn man viele Fische in eine kleine Menge destilliertes Wasser bringt, wie das Sumner in seinen Versuchen tat, so kommt es vermutlich zu einer langsamen Vergiftung der Fische durch die von ihnen produzierte CO_2 und andere Excrete, und diese Vergiftung kann dann durch Salzzusatz aufgehoben werden.

Es ist jedenfalls sicher, daß die Süßwasserorganismen wehrlos gegen die Säurewirkung der CO_2 sind, und es ist zu vermuten, daß das ein weiterer Umstand ist, der es bedingt, daß die Süßwasserfauna lange nicht so reich ist wie die Seewasserfauna.

Studien in der Chlorophyllgruppe. XIV.

Von

L. Marchlewski.

Über die Dualität des Chlorophylls und das wechselnde Verhältnis seiner Komponenten.

Von

C. A. Jacobson (Professor der Universität Reno-Nevada)
und **L. Marchlewski.**

(Vorgelegt der Akademie der Wissenschaften zu Krakau.)

(Eingegangen am 14. Januar 1912.)

Mit 6 Tafeln.

Es ist längst bekannt, das Blattgrün kein chemisches Individuum ist, sondern ein Gemisch zweier Farbstoffe, von denen der eine den Namen Chlorophyll kurzweg, und der andere Allochlorophyll[1]) erhielt. Unter den Forschern, die die Dualität des Chlorophylls in Betracht zogen, sind zu nennen Stokes, Sorby[2]), Marchlewski und C. A. Schunck[3]) und Tswett[4]). Die Genannten haben bereits die Frage aufgeworfen, ob das Verhältnis der beiden Farbstoffe ein konstantes ist oder nicht, und während Tswett[5]) die Ansicht vertritt, daß beide Farbstoffe immer im Verhältnis 1:5 vorliegen, nahm Sorby an, daß dieses Verhältnis variabel ist. Wir unternahmen Versuche, die auf das diskutierte Problem mehr Licht werfen sollten, und zwar im Anschluß an frühere Untersuchungen des einen von

[1]) Marchlewski, Die Chemie der Chlorophylle usw. Braunschweig 1909.

[2]) Proc. Roy. Soc. 21, 442, 1873.

[3]) Trans. Chem. Soc. 77, 1080, 1900.

[4]) Ber. d. Deutsch. bot. Ges. 41, 1352, 1908.

[5]) l. c.

uns, der besonders in einer Arbeit mit Marszalek[1]) auf die Variabilität der Zusammensetzung der Chlorophyllane der Brennnesseln und der Acer-platanoides-Blätter hingewiesen hat.

Da jede dieser Komponenten des Chlorophylls verschiedene Derivate bildet, deren Anzahl eine beträchtliche zu sein verspricht, so finden wir es für notwendig, um Mißverständnissen vorzubeugen, eine Abänderung in der Nomenklatur anzuwenden. Derjenige Farbstoff, der jedenfalls in den meisten Fällen in vorwiegender Menge vorkommt, soll jetzt als Neochlorophyll gekennzeichnet werden, während für den zweiten, meist in untergeordneten Quantitäten auftretenden der alte Namen Allochlorophyll beibehalten wird. Die nächsten Abkömmlinge dieser Farbstoffe werden sodann durch die gleichen Prefixe unterschieden, z. B. Neochlorophyllan und Allochlorophyllan, während das alte von Hoppe-Seyler eingeführte Wort Chlorophyllan seinen alten Inhalt beibehält, d. h. die Mischung beider Säureumwandlungsprodukte der Chlorophylle bezeichnen soll. Gleichartig wird die Bezeichnung fortan nur für die Mischung beider grüner Farbstoffe angewandt, wie sie in wechselndem Mengenverhältnis in den Blättern vorkommt. In der vorliegenden Arbeit bringen wir vier verschiedene Beweise für unsere Behauptung, daß das Mengenverhältnis des Neochlorophylls zum Allochlorophyll ein wechselndes ist, und zwar nicht nur in Abhängigkeit von der Natur der untersuchten Pflanzen, sondern auch in Blättern derselben Pflanze in Abhängigkeit von äußeren Einflüssen.

Erstens: die Menge des Allochlorophyllans, die aus Blättern des Acer platanoides verschiedener Jahrgänge isoliert werden kann, ist verschieden.

Zweitens: die Absorptionsbänder im sichtbaren Teil des Spektrums, die von Chlorophyllanen verschiedener Pflanzen erzeugt werden, sind der Lage nach sehr verschieden, trotzdem dieselben nach identischen Methoden dargestellt werden.

Drittens: dasselbe gilt in bezug auf die Absorption im ultravioletten Teil des Spektrums.

Viertens: die Extinktionskoeffizienten von Lösungen verschiedener Chlorophyllane, gemessen in demselben monochromatischen Licht, können verschieden sein.

---

[1]) Diese Zeitschr. 35, 413, 1911.

Die Resultate unserer Forschungen sollen in der oben skizzierten Reihenfolge diskutiert werden.

Aus den Untersuchungen von Marchlewski und Marszalek[1]) folgte, daß Acer-platanoides-Blätter, die im Jahre 1910 in der Ukraina gesammelt wurden, ein Chlorophyllan lieferten, aus dem nach dem Verfahren von Marchlewski und Malarski[2]) 28,7% Allochlorophyllan isoliert werden konnten. Im vergangenen Sommer (1911) erhielten wir Blätter aus derselben Gegend; dieselben wurden in der nämlichen Art auf Chlorophyllan und Allochlorophyllan verarbeitet. Aus letzteren gewannen wir aber nur 3,1% des Chlorophyllans. Der Sommer von 1910 war in der Ukraina sehr trocken, während umgekehrt im Sommer 1911 dort unaufhörliche Regengüsse herrschten. Wir verglichen auch Brennesselblätterchlorophyllan der 1910er und 1911er Ernten und fanden, daß das 1911er Chlorophyllan weit reicher an Allochlorophyllan war als das erstere. Der Sommer von 1910 war ein Durchschnittssommer, während im Jahre 1911 in West-Galizien eine seltene Dürre herrschte. Aus diesen zwei Beispielen folgt, daß die klimatischen Verhältnisse von großem Einfluß auf die Produktion des einen oder anderen Bestandteils des Chlorophyllans sind.

Für die vorliegenden Untersuchungen hatten wir folgende Blätterarten zur Verfügung: Acer ps.-platanus, Acer platanoides, Acer campestre, Platanus occidentalis, Isatis tinctoria, Acer ps.-platanus purpurescens, Acer dasycarpum und zwei verschiedene Blätterproben von Acer negundo, außerdem Chlorophyllane aus Medicago sativa, Brennesseln und Galeopsis tetrahyt.

Alle erwähnten Blätter mit Ausnahme der Acer platanoides wurden im vergangenen Sommer im botanischen Garten der hiesigen Universität gesammelt, während das Chlorophyllan der Medicago sativa von Feldern der Nevada Agricultural exp. Station stammte.

Die beiden grünen Farbstoffe wurden nicht in dem Zustande, wie sie in den Blättern vorkommen, untersucht, sondern in Form von Derivaten, die unter der Einwirkung von schwachen

[1]) l. c.

[2]) Diese Zeitschr. 21, 529, 1909.

Säuren aus ihnen entstehen. Wir verwandelten mit anderen Worten das Neochlorophyll und Allochlorophyll, die in alkoholischen Blätterextrakten vorlagen, in die entsprechenden Chlorophyllane. Dieses Gemisch wurde aus jeder Art der Blätter in gleicher Weise erhalten: Die getrockneten und pulverisierten Blätter wurden mit dem gleichen Volumen 95%igen siedenden Alkohols behandelt, 1/2 Stunde lang gemischt und dann bei einem Druck von bis 300 Atm. gepreßt. Das Präparat wurde sodann filtriert und mit 10%iger Oxalsäure versetzt (1 Teil der Säure zu 15 Teilen Farbstofflösung). Die Lösung stand über Nacht, und am nächsten Tage wurde das gebildete Chlorophyllan abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und schließlich nach der Methode, die E. Schunck[1]) zur Reinigung von Phylloxanthin anwandte, umgelöst.

Das Chlorophyllan wurde schließlich zuerst kurze Zeit im Dampfschrank und schließlich im Vakuum über Schwefelsäure bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Aus sämtlichen Chlorophyllanen wurden Lösungen in Chloroform bereitet, die in 1 ccm 0,0004 g enthielten. Die Farbe aller Chlorophyllane war nicht gleich. Die Farbe schwankte vielmehr von olivgrün im Falle der Chlorophyllane von Brennnesseln und Acer campestre zu braunrot im Falle des Acer negundo. Dazwischen konnten die anderen Lösungen eingegliedert werden. Diesen Variationen in den Färbungen entsprachen auch Unterschiede in den Absorptionsspektren, besonders in bezug auf das IV. und V. Band, die in der grünen Spektrumregion gelegen sind. Im Falle der olivgrünen Lösungen war das IV. Band schmäler als das V., welch letzteres breit und gut ausgeprägt erschien, während in den braunroten Lösungen das IV. Band breit erschien und das V. so schwach war, daß eine genaue Messung seiner Lage in Wellenlängen schwer durchzuführen war. Im Falle des Platanus-occidentalis-Chlorophyllans erschienen das IV. und V. Band ungefähr von gleicher Stärke und Breite. Diese Unterschiede werden auch durch die Tabellen I bis III demonstriert, die die Wellenlängen der Absorptionsbänder der Brennesseln, Acer-negundo- und Platanus occidentalis-Chlorophyllane enthalten. Diese drei Beispiele wurden als typische gewählt, indem die Brennessel und Acer-

[1]) Proc. Roy. Soc. 50, 303, 1891.

negundo-Chlorophyllane die beiden Extreme vorstellen, während das Platanus-Chlorophyllan eine Mittelstellung einnimmt. Auch Photographien dieser Spektren wurden aufgenommen und hier reproduziert; als Orientierungslinien wurden die des Heliumemisionsspektrums aufgenommen.

Die Reproduktionen dieser Spektren finden sich auf Platten I bis III[1]). Leider werdeu die Unterschiede in den Absorptionen im Grün nicht besonders deutlich wiedergegeben, weil die benutzten Platten (Panchromatic B von Wratten und Wainwright, Croydon) gerade in diesem Spektrumbereich wenig empfindlich sind. Eine Bestätigung der besprochenen Verhältnisse wird übrigens durch die Extinktionskoeffizienten gegeben, worüber weiter unten berichtet wird.

Tabelle I.

Spektrum des Chlorophyllans der Brennesselblätter (1910).
Konzentration: 1 ccm (Chloroform) = 0,0004 g Chlorophyllan.

Schichtendicke	1 mm	3 mm	5 mm	7 mm	10 mm
Band I	λ 680,0—654,0	λ 682,8—648,0	λ 687,0—644,5	λ 690,0—641,5	λ 697,5—637,3
„ II	λ 614,6—597,0	λ 615,1—598,4	λ 617,2—593,5	λ 619,5—592,4	λ 621,7—589,7
„ III	—	λ 567,7—557,5	λ 569,8—556,2	λ 571,2—555,5	λ 574,8—554,3
„ IV	λ 540,4—530,8	λ 542,1—530,8	λ 542,3—530,2	λ 544,8—529,0	λ 545,6—524,4
„ V	λ 512,3—498,2	λ 512,7—496,8	λ 514,3—493,5	λ 516,2—494,3	λ 518,8—489,9

Intensitätsreihenfolge: I $>$ V $>$ IV $>$ II $>$ III.

Tabelle II.

Spektrum des Chlorophyllans der Acer-negundo-Blätter.
Konzentration: 1 ccm (Chloroform) = 0,0004 g Chlorophyllan.

Schichtendicke	1 mm	3 mm	5 mm	7 mm	10 mm
Band I	λ 672,6—650,5	λ 677,6—645,0	λ 681,0—640,1	λ 684,0—637,8	λ 686,5—634,5
„ II	λ 605,5—593,5	λ 608,7—592,4	λ 609,2—591,2	λ 613,4—590,0	λ 616,8—585,5
„ III	λ 564,3—556,2	λ 568,4—556,8	λ 569,1—556,8	λ 573,0—554,3	λ 575,5—552,2
„ IVa	λ 540,4—532,5	λ 540,7—531,3	} λ 542,3—518,0	} λ 545,0—511,8	} λ 548,5—493,1
„ IVb	λ 525,4—521,7	λ 526,7—519,3			
„ V	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	

Intensitätsreihenfolge: I $>$ IVa = IVb $>$ II $>$ III $>$ V.

[1]) Platte I: Chlorophyllan der Brennessel.
„ II: Chlorophyllan der Acer-negundo-Blätter.
„ III: Chlorophyllan der Platanus-occidentalis-Blätter.

Tabelle III.

Spektrum des Chlorophyllans der Platanus-occidentalis-Blätter.
Konzentration: 1 ccm Chloroform = 0,0004 g Chlorophyllan.

Schichtendicke	1 mm	3 mm	5 mm	7 mm	10 mm
Band I	λ 682,3—651,5	λ 680,5—643,5	λ 684,0—641,6	λ 684,6—638,3	λ 688,3—635,4
„ II	λ 603,8—594,7	λ 609,7—595,5	λ 611,7—592,0	λ 616,0—589,7	λ 617,3—587,5
„ III	—	λ 565,7—557,5	λ 568,2—555,3	λ 571,0—551,8	λ 573,7—551,3
„ IV	λ 531,1—532,2	λ 538,6—533,7	λ 542,5—530,0	λ 543,2—527,2	} λ 547,3—493,3
„ V	—	λ 510,7—499,6	λ 512,7—495,7	λ 513,7—495,0	

Intensitätsreihenfolge: I > IV = V > II > III.

Ein Vergleich der Werte obiger Tabellen zeigt weiterhin, daß die Lage des I. Bandes der drei Chlorophyllanarten nicht gleich ist. Dieser Umstand kommt bei der Untersuchung sehr dünner Schichten zum Vorschein. Die Wellenlängenwerte für Band I der 1 mm-Schicht lauten:

Brennessel-Chlorophyllan	. . .	680,0—654,0 μμ
Acer-negundo- „	. . .	672,6—650,5 „
Platanus-occident. „	. . .	682,3—651,5 „

Das Band des Acer-negundo-Chlorophyllans ist etwas nach dem Violett hin verschoben und besitzt einen Schatten auf der weniger gebrochenen Seite. Außerdem zeigt dieses Chlorophyllan eine „Spaltung" des IV. Bandes, die in dünneren Schichten deutlich zum Vorschein kommt.

Ein direkter Vergleich des Acer-negundo-Chlorophyllans mit dem Allochlorophyllan, das nach der Methode von Marchlewski und Malarski dargestellt war, zeigt weitgehende Ähnlichkeit. Man kommt zu dem Schlusse, daß diese Blätterart ein Chlorophyllan liefert, das weitaus zum größten Teil aus Allochlorophyllan besteht. Platte IV zeigt das Spektrum des Allochlorophyllans im weniger gebrochenen Spektrumteil.

Platte V enthält das Spektrum dreier verschiedener Chlorophyllanarten, wodurch die Unterschiede noch besser gekennzeichnet werden. Auch hier springt die Ähnlichkeit des Acer negundo-Chlorophyllans mit dem Allochlorophyllan in die Augen.

Das Spektrum des Platanus-occidentalis-Chlorophyllans erscheint nahezu identisch mit dem eines künstlichen Gemisches von gleichen Teilen des Brennessel- und Allochlorophyllans.

Das Spektrum im Ultraviolett ist noch viel beweisender für die Verschiedenheit der untersuchten Chlorophyllane. Untersuchen wir zunächst das Spektrum des Acer negundo-Chlorophyllans, so finden wir (Platte VI), daß es vor allem durch drei deutliche Absorptionsbänder ausgezeichnet ist (ein viertes ist kaum angedeutet), von denen das stärkste am wenigsten, das schwächste am stärksten gebrochen ist. Die Lage der Bänder wurde durch Ausmessung auf der Platte mit Hilfe eines Komparators im Vergleich mit den Linien des Kupferbogenlichtes ermittelt. Platte VII zeigt das Spektrum des reinen Allochlorophyllans. Der Vergleich der Platten zeigt wiederum die große Ähnlichkeit beider Substanzen. Für alle photographischen Aufnahmen im Ultraviolett wurden sehr verdünnte Lösungen angewandt, 5 ccm der ursprünglichen Lösungen wurden zu 50 ccm mit Chloroform verdünnt. Die sechs Aufnahmen jeder Platte beziehen sich auf 2, 4, 6, 8, 10 und 12 mm Schichtendicken.

Tabelle VI.
Spektrum des Acer-negundo-Chlorophyllans.

Schichtendicke mm	Band IV	Band III	Band II	Band I
2	—	spurenweise	—	436,5—442,8
4	—	—	411,3—419,2	433,5—446,4
6	—	—	410,0—421,3	431,1—450,3
8	370,8—377,0	—	407,0—422,3	427,2—454,2
10	369,0—379,0	—	404,8—422,9	424,9—455,6
12	367,3—380,0	—	401,7—	—457,3

Tabelle VII.
Spektrum des reinen Allochlorophyllans.

Schichtendicke mm	Band III	Band II	Band I
2	—	—	437,0—443,7
4	—	412,7—420,5	433,3—447,7
6	367,7—376,6	410,0—423,0	431,3—451,2
8	366,2—378,4	409,2—424,3	429,2—454,8
10	364,3—379,2	408,0—425,4	427,0—456,8
12	362,7—380,3	406,7—	—458,5

Aus diesen Messungen ist zu ersehen, daß die Lage der Bänder beider Substanzen praktisch genommen die gleiche ist. Etwas größere Unterschiede verzeichnen die Wellenlängen, die sich auf den stärker gebrochenen Rand des III. bzw. IV. Bandes

beziehen. Dieses Band ist aber überhaupt nur äußerst matt, wodurch die Messungen sehr erschwert werden.

Ein Vergleich der obigen Allochlorophyllanwerte mit denjenigen, die früher von *Marchlewski* und *Malarski* gegeben wurden, zeigen einen Unterschied, der jedoch auf die Natur des angewandten Lösungsmittels zurückzuführen ist. Erneute Aufnahmen der Spektren von Äther- und Chloroformlösungen des Allochlorophyllans haben bestätigt, daß die Bänder der letzteren mehr nach Rot hin verschoben erscheinen.

Das Allochlorophyllanspektrum (Platte VII) zeigt keine Absorption zwischen den oben angegebenen Bändern II und III. Eine Spur eines solchen Bandes ist aber auf der Platte VI des *Acer-negundo*-Spektrums zu beobachten. Stärker kommt dieses Band auf Platte VIII des *Platanus-occidentalis*-Chlorophyllan zum Vorschein und am stärksten auf Platte IX des Brennesselchlorophyllanspektrums. Die letztgenannte Platte zeigt auch Band I nur schwach und schmal, dafür Band II stark und breit. Band I und II sind ungefähr gleich stark auf Platte VIII, wodurch angezeigt wird, ebenso wie durch das Spektrum im weniger gebrochenen Teil, daß *Platanus-occidentalis*-Chlorophyllan ungefähr gleiche Mengen von Neo- und Allochlorophyllan enthält.

Aus dem Gesagten kann der Schluß gezogen werden, daß das Spektrum des Chlorophyllans im Ultraviolett wie folgt zusammengesetzt ist: Bänder I und IV werden durch Allochlorophyllan verursacht, Band III rührt von Neochlorophyllan her, und Band II ist beiden Chlorophyllanen gemein.

Die beiden folgenden Tabellen geben die Lage der Absorptionsbänder der Chlorophyllane der Brennessel und des Platanus occidentalis an.

Tabelle VI.

Spektrum des Chlorophyllans der Platanus-occidentalis-Blätter.

Schichtendicke mm	Band IV	Band III	Band II	Band I
2	—	—	415,4—419,2	437,5—444,3
4	—	—	410,2—422,6	436,5—445,9
6	366,8—376,8	391,8—399,7	408,3—423,1	434,7—447,3
8	364,8—378,1	389,7—400,7	405,5—427,5	432,8—449,6
10	362,9—378,6	387,8——	——426,5	430,9—452,3
12	358,6—379,0	384,2——	——	——455,2

Tabelle VII.

Spektrum des Chlorophyllans der Brennesselblätter (1910).

Schichtendicke mm	Band III	Band II	Band I
2	—	407,0—421,6	—
4	367,8—376,7	404,8—423,4	433,4—442,7
6	365,0—377,8	389,2—424,8	431,9—443,2
8	362,3—381,6	384,8—426,2	430,7—443,7
10	358,8—382,8	383,7—427,9	429,7—445,0
12	350,7 ———	———	——— 446,8

Um endlich die charakteristischen Unterschiede in den Spektren der drei verglichenen Chlorophyllanarten noch deutlicher zu machen, haben wir die Spektren auf derselben Platte aufgenommen (Platte X). Die beiden Aufnahmen unterhalb der Kupferlinien beziehen sich auf Acer-negundo-Chlorophyllan, dann folgen die Spektren der Brennessel und endlich des Platanus-occidentalis-Chlorophyllans.

Eine andere Methode, die zum Beweis des variablen Verhältnisses der beiden grünen Blätterfarbstoffe herangezogen wurde, basierte auf der Messung der Extinktionskoeffizienten. Wie bereits zu Anfang dieser Mitteilung hervorgehoben wurde, zeigen diejenigen Chlorophyllane, die überwiegend aus Allochlorophyllan bestehen, nur schwache Absorptionen im grünen Teil des Spektrums (um λ 505 herum). Die Absorption in dieser Region wird stärker mit Zunahme des Neochlorophyllangehaltes. Durch Kombinierung eines Monochromaters mit dem Spektrophotometer von König und Martens konnten Extinktionskoeffizienten gemessen werden für die Wellenlänge 501 bis 505 bis 509, die ungefähr der Mitte des fünften Chlorophyllanbandes entspricht. Die Lösungen enthielten 0,0002 g Chlorophyllan; gemessen wurde in 10 mm-Schichten.

Acer-negundo-Chlorophyllan:

$$\alpha_1 = 159{,}24, \quad \alpha_2 = 17{,}44$$

$$E = \frac{\log \operatorname{tang} \frac{\alpha_1}{2} - \log \operatorname{tang} \frac{\alpha_2}{2}}{1\,(d)} = 1{,}55.$$

Brennessel-Chlorophyllan:

$\alpha_1 = 167,50, \quad \alpha_2 = 10,34$

$$E = \frac{\log \operatorname{tang} \frac{\alpha_1}{2} - \log \operatorname{tang} \frac{\alpha_2}{2}}{1\,(d)} = 1,97.$$

Platanus-occidentalis-Chlorophyllan:

$\alpha_1 = 163,80, \quad \alpha_2 = 13,92,$
$E = 1,76.$

Aus diesen Werten folgt wiederum, daß Platanus-occidentalis-Chlorophyllan eine Mittelstellung unter den anderen beiden einnimmt.

Die obige Untersuchung zeigt unzweifelhaft, daß die beiden Bestandteile des Chlorophyllans, also auch die des Chlorophylls, nicht in konstantem Verhältnis auftreten.

Um dem Einwand vorzubeugen, daß die verschiedenen Löslichkeiten der beiden Chlorophyllane, auf die Zusammensetzung des Chlorophyllans bei seiner Darstellung von Einfluß sein kann, haben wir die folgenden Versuche ausgeführt. Ein alkoholischer Chlorophyllextrakt der Acer-platanoides-Blätter (1911) wurde auf die oben beschriebene Art hergestellt und sein Extinktionskoeffizient für Natriumlicht bestimmt; gefunden wurde 14,12. Andererseits wurde ein alkoholischer Extrakt der Brennessel (1911) hergestellt und derselbe so weit mit Alkohol verdünnt, bis sein Extinktionskoeffizient dem obigen nahezu gleich kam (gef. 14,30).

Je 1 l dieser Lösungen wurde in genau derselben Art auf Chlorophyllan verarbeitet; d. h. zu jedem wurden 25 ccm Oxalsäurelösung zugesetzt, die abgeschiedenen Chlorophyllane zu gleicher Zeit abfiltriert und mit der gleichen Alkoholmenge gewaschen. Nach dem Trocknen wurden beide in je 25 ccm Chloroform gelöst, die Lösungen konzentriert, so daß in beiden Fällen je 4 ccm resultierten. Beide Lösungen wurden dann mit je 30 ccm 96%igen Alkohols gefällt. 225 ccm Alkohol wurden dann in jedem Falle zum Waschen benutzt. Die getrockneten Chlorophyllane wurden dann in Chloroform gelöst, wobei Lösungen entstanden, die pro 1 ccm 0,0004 g Chlorophyllan enthielten. Diese wurden dann verdünnt wie oben angegeben und im Ultraviolett photographiert. Soweit wir be-

urteilen konnten, waren die Absorptionen in beiden Fällen die gleichen, woraus zu schließen war, daß die beiden Komponenten in den Chlorophyllanen in den gleichen Mengenverhältnissen vorlagen. Indem wir weiterhin die Lösungs- und Fällungsbedingungen im Falle beider Chlorophyllane weit außerhalb der bei ihrer Darstellung innegehaltenen Grenzen änderten, durften wir eine Änderung der spektralen Eigenschaften nur dann erwarten, wenn Lösungsmittel das Mengenverhältnis des Chlorophyllankomponenten merklich beeinflussen könnten. Wir fanden aber keine Änderung in den Spektren. Die Versuche wurden wie folgt ausgeführt: gleiche Mengen der Chlorophyllane wurden in Chloroform gelöst, und zwar das der Acer-platanoides-Blätter in der doppelten Menge im Vergleich zu der zuerst angewandten, das der Brennesselblätter in der $^{1}/_{8}$-Menge. Beide Lösungen wurden mit Alkohol gefällt, bei der ersten war das Verhältnis von Chloroform zu Alkohol ebenso wie vorher, bei der zweiten war das Alkoholquantum dreimal größer als vorhin. Die erhaltenen Chlorophyllane wurden abfiltriert, getrocknet und Lösungen gleicher Konzentration hergestellt. Die Photographien dieser Lösungen im Ultraviolett zeigten das gleiche Verhältnis der Absorptionsbänder.

Platte XI zeigt das Brennesselchlorophyllanspektrum und Platte XII das des Acer-platanoides-Chlorophyllans. Platte XI zeigt auch, daß die Brennesselblätter 1911 mehr Allochlorophyll enthielten als die der Ernte 1910 (Platte IX).

Die vier hier mitgeteilten Untersuchungsmethoden beweisen somit, daß das Verhältnis des Neochlorophylls zum Allochlorophyll kein konstantes ist. Es ist verschieden in Blättern verschiedener Pflanzenarten; einige, wie Acer negundo, können vorwiegend Allochlorophyll enthalten, andere, wie Brennessel, können nur wenig desselben führen. Dieses Verhältnis kann aber auch innerhalb derselben Pflanzenart variieren, was bis jetzt besonders für Acer platanoides gezeigt wurde. Die weitere Entwicklung der hier besprochenen Methoden ermöglicht, das genannte Mengenverhältnis genauer numerisch auszudrücken. Unsere nächste Mitteilung soll dieses Thema zum Gegenstand haben.

Über die Entgiftung von Natriumbromid.

Von

Jacques Loeb und Hardolph Wasteneys.

(Aus dem Rockefeller Institute, New York.)

(Eingegangen am 12. Januar 1912.)

1. Wir können zwischen artfremden und arteigenen Ionen unterscheiden. Wir wollen in dieser Arbeit die Frage aufwerfen, ob die Gesetze der Entgiftung artfremder Ionen mit denen für die Entgiftung arteigener Ionen identisch sind. Wir beginnen mit Versuchen an NaBr, wobei Br das artfremde Ion ist. Es eignet sich besonders gut für Entgiftungsversuche, da die Fische durch dasselbe rasch betäubt werden und auf der Seite oder dem Rücken liegen und schwimmen. Sie können tagelang in diesem betäubten Zustande liegen ehe sie sterben. Es handelt sich um eine Wirkung des Br auf das Zentralnervensystem, vielleicht auf die mit dem Acusticus zusammenhängenden Zentren. Da schon sehr geringe Dosen von NaBr diese Wirkung hervorrufen, so ist diese Substanz für die Entgiftungsversuche sehr geeignet.

Die Versuche wurden wieder an Fundulus angestellt, ein Fisch, der (wie nochmals erwähnt sein soll) im Seewasser sowohl wie im destillierten Wasser leben kann. Je 6 Fische wurden in 500 ccm der Lösung gebracht und jeden Tag die Zahl der überlebenden Fische festgestellt. Die Temperatur schwankte um 18°.

Die ersten zwei Tabellen sollen zeigen, bis zu welchem Grade die Entgiftung möglich ist. Die eine Tabelle gibt das Verhalten der Fische in verschiedenen Konzentrationen einer reinen Natriumbromidlösung; die zweite Tabelle gibt das Ver-

halten der Fische in Bromnatriumlösungen derselben Konzentration, nur mit dem Unterschied, daß die Lösung in $^m/_8$-NaCl + $CaCl_2$ + KCl statt in destilliertem Wasser angefertigt war. (Die drei Salze waren im üblichen Verhältnis von 100 Molekülen NaCl, 1,5 Molekülen $CaCl_2$, 2,2 Molekülen KCl.) Die Tiere blieben in der letzteren Lösung nicht nur viel länger am Leben, sie blieben auch gesund, während sie in den reinen Bromnatriumlösungen meist auf der Seite lagen, also die Bromvergiftung zeigten. Um nun in der Tabelle nicht nur die Zahl der überlebenden, sondern auch die relative Zahl der gesunden und erkrankten Fische erkennen zu lassen, bedienen wir uns folgender Darstellung. Wenn in einer Lösung 6 Fische am Leben, aber 2 gesund und 4 erkrankt sind, so wird in der Tabelle die Zahl der überlebenden Fische als eine Summe dargestellt, wobei der erste Summand die gesunden, der zweite die kranken Fische bezeichnet; sind also 2 gesund und 4 krank, so wird das Resultat in der Form 2 + 4 ausgedrückt. Sind 4 gesund und 2 krank, so schreiben wir 4 + 2. Sind alle überlebenden Fische gesund, so schreiben wir bloß eine Zahl; sind alle überlebenden Fische, sagen wir 3, krank, so schreiben wir 0 + 3. Wo also die Zahl der überlebenden Fische durch eine Summe ausgedrückt ist, bedeutet der zweite Summand immer die Zahl der auf der Seite liegenden Fische, die die Bromvergiftung zeigen.

Tabelle I[1]).

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 2,0	4,0	8,0	16,0	20,0	25,0	30,0 ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm H_2O
1	6	6	6	6	4 + 2	3 + 3	3 + 3
2	6	5 + 1	3 + 3	6	3 + 3	0 + 6	2 + 3
4	4 + 2	1 + 4	1 + 5	2 + 2	0 + 1	0 + 4	0 + 1
5	3 + 3	1 + 3	2 + 2	1 + 0	0	0	0 + 1
6	0	0	0	0	—	—	0

[1]) In bezug auf die Natur der Lösungen sei folgendes bemerkt. 30 ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm H_2O bedeutet, daß zu 30 ccm $^m/_2$-NaBr 70 ccm H_2O zugesetzt wurden. 30 ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm $^m/_8$-NaCl + KCl + $CaCl_2$ bedeutet, daß zu 30 ccm $^m/_2$-NaBr so viel der Mischung von NaCl + KCl + $CaCl_2$ zugesetzt wurde, daß die Lösung in bezug auf die letztere Mischung $^m/_8$ war.

Man sieht also, daß in einer Lösung von 2,0 ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm H_2O nach 4 Tagen bereits 2 Fische erkrankt sind und daß nach 6 Tagen alle Fische tot sind. In einer Mischung von 20 ccm $^m/_2$-NaBr + 80 ccm H_2O zeigten bereits nach 24 Stunden 2 Fische die charakteristischen Symptome der NaBr-Vergiftung. Die niedrige Konzentration der Lösungen war nicht für das Resultat verantwortlich, da die Fische in Lösungen von NaCl von derselben Konzentration dauernd am Leben bleiben.

Gleichzeitig mit diesem Versuche, d. h. mit demselben Material und derselben Temperatur wurde eine korrespondierende Versuchsreihe angestellt, in der die Konzentrationen des NaBr genau dieselben waren; nur wie schon erwähnt, daß das Lösungsmittel nicht reines Wasser, sondern eine $^m/_8$-Lösung von NaCl + $CaCl_2$ + KCl war. Der entgiftende Einfluß dieser Lösung wird aus Tabelle II ohne weiteres deutlich.

Tabelle II.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in						
	2,0	4,0	8,0	16,0	20,0	25,0	30,0
	ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm $^m/_8$-NaCl + $CaCl_2$ + KCl						
1	6	6	6	6	6	6	6
2	6	6	6	6	5 + 1	6	6
4	6	6	6	6	5	6	6
5	6	6	6	6	5	6	6
6	6	6	6	6	5	6	6

Vergleicht man Tabelle II mit Tabelle I, so ergibt sich, daß nach 6 Tagen, als in der reinen NaBr-Lösung alle Fische an Bromvergiftung gestorben, dieselben in derselben Lösung von NaBr durch den Zusatz von NaCl, KCl und $CaCl_2$ alle (mit Ausnahme von einem Fisch) am Leben erhalten und von der Bromvergiftung frei waren.

Will man das Resultat nach der Durchlässigkeitstheorie erklären, so muß man sagen, daß der Zusatz von NaCl + KCl + $CaCl_2$ die Haut und Kiemen der Fische für die hier benutzten Dosen von NaBr dauernd oder für lange Zeit undurchgängig machte. Die Fische der Tabelle II starben schließlich auch, aber fast alle ohne Symptome der Bromvergiftung.

2. Es läßt sich leicht zeigen, daß NaBr von nicht zu hoher Konzentration auch durch eine reine NaCl-Lösung entgiftet werden kann; und daß der Entgiftungskoeffizient NaBr/NaCl nahezu gleich 1 ist, d. h. daß der Zusatz der nahezu gleichen molekularen Menge von NaCl zu NaBr ausreicht, die Entgiftung von NaBr sicher herbeizuführen. Von den sehr zahlreichen Versuchen sollen 4 zur Erläuterung mitgeteilt werden; nämlich für 1, 4, 8 und 20 ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm der Lösung.

Tabelle III.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 1 ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm H_2O +								
	0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4
	ccm $^m/_2$-NaCl								
2	5 + 1	5 + 1	5 + 1	6	6	6	6	6	6
4	2 + 3	2 + 1	2 + 3	3 + 3	3 + 2	6	6	5	6
6	0 + 4	0 + 2	0 + 1	2 + 3	4	5 + 1	5	5	5

Die Fische, die 1,0 oder mehr $^m/_2$-NaCl enthielten, blieben von der Bromvergiftung dauernd oder wenigstens sehr lange verschont.

Tabelle IV.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 4,0 ccm $^m/_2$-NaBr +						
	0,5	1,0	2,0	4,0	6,2	12,5	18,7
	ccm $^m/_2$-NaCl in 100 ccm H_2O						
3	3 + 3	4 + 2	5 + 1	6	6	6	6
5	0	2 + 3	3 + 3	6	6	6	6
7	—	0 + 4	1 + 5	5	6	5	6

Die Fische, die in Lösungen waren, die 4 ccm oder mehr NaCl enthielten, blieben von der NaBr-Vergiftung dauernd oder sehr lange verschont.

Tabelle V.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 8 ccm $^m/_2$-NaBr							
	+ 1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	10,0
	ccm $^m/_2$-NaCl in 100 ccm H_2O							
3	1 + 5	5 + 1	3 + 3	4 + 2	5 + 1	6	6	6
6	0 + 5	0 + 2	3 + 3	2 + 3	5	6	4 + 1	5
12	0	1 + 1	0 + 1	0	5	5	3 + 1	4

Die Entgiftung trat hier beim Zusatz von 5,0 ccm $^{m}/_{2}$-NaCl ein, war aber beim Zusatz von 8 ccm $^{m}/_{2}$-NaCl offenbar nicht vollständig; war aber vollständig bei Zusatz von 10,0 ccm $^{m}/_{2}$-NaCl.

Tabelle VI.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 20 ccm $^{m}/_{2}$-NaBr					
	+0	5,0	10,0	15,0	20,0	25,0 ccm $^{m}/_{2}$-NaCl
3	0+2	3+2	4+1	6	5	6
6	0	0+3	3+2	2	3	5

Die schützende Wirkung des NaCl trat in diesem Falle noch nicht bei Zusatz von 10,0 ccm $^{m}/_{2}$-NaCl, wohl aber bei Zusatz von 15,0 ccm oder mehr NaCl ein.

Aus diesen und vielen anderen Versuchen dürfen wir schließen, daß der Entgiftungskoeffizient von NaBr/NaCl etwa ungefähr gleich 1, oder ein wenig größer als 1 ist.

3. Es war von großem Interesse, den Entgiftungskoeffizienten von NaBr durch $CaCl_2$ zu bestimmen. Die Versuche geben den Eindruck, als ob $CaCl_2$ ungefähr zweimal so wirksam für die Entgiftung von NaBr ist als NaCl.

Tabelle VII.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 2 ccm $^{m}/_{2}$-NaBr in 100 ccm H_2O						
	+0	0,1	0,4	0,8	1,0	1,5	2,0 ccm $^{m}/_{2}$-$CaCl_2$
4	0+1	0+2	0+6	6	6	4	5
7	0+1	0	3+1	2+2	6	4	5
11	0+1		3+1	2+2	6	4	5

1,0 ccm $^{m}/_{2}$-$CaCl_2$ entgiftet also 2 ccm $^{m}/_{2}$-NaBr in 100 ccm H_2O.

Tabelle VIII.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 4 ccm $^{m}/_{2}$-NaBr in 100 ccm H_2O				
	+0,5	1,0	2,0	4,0	6,2 ccm $^{m}/_{2}$ $CaCl_2$
4	6+1	6	6	6	6
7	1+5	2+4	6	6	6
11	0+3	4+1	5	5	5

4 ccm $^{m}/_{2}$-**NaBr werden also** durch 2,0 ccm $^{m}/_{2}$-$CaCl_2$ entgiftet.

In derselben Weise wurde ermittelt, daß 8 ccm $^{m}/_{2}$-NaBr in 100 ccm **H_2O durch 4 bis 5 ccm** $^{m}/_{2}$-$CaCl_2$ entgiftet werden.

Vergleicht man diese Zahlen mit den für die Entgiftung von NaBr durch NaCl gefundenen Zahlen, so gewinnt man den Eindruck, daß $CaCl_2$ ungefähr zweimal so stark entgiftend wirkt wie NaCl. Dieses Resultat erweckt den Eindruck, als ob in diesem Falle das Cl-Ion das entgiftende Ion sei. Diese Ansicht erhält vielleicht eine Stütze durch die Tatsache, daß die entgiftende Kraft von $MgCl_2$ auf NaBr ungefähr ebenso groß ist wie die entgiftende Kraft von $CaCl_2$, während die entgiftende Kraft von $MgCl_2$ auf KCl sowohl wie auf NaCl sehr gering ist[1]). Da in diesen beiden letzteren Fällen die giftige sowohl wie die entgiftende Wirkung vom Kation ausgeht, so scheint das die Vermutung zu stützen, daß das entgiftende Anion bei der Entgiftung von Brom das Cl-Ion ist.

Es lag im Anschluß an diese Beobachtungen nahe, Versuche darüber anzustellen, ob $CaBr_2$ ebenfalls imstande ist, eine NaBr-Lösung zu entgiften. Das ist nicht der Fall, wie folgende Tabelle zeigt.

Tabelle IX.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 4 ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm H_2O					
	+ 0	0,8	1,6	2,0	3,0	4,0 ccm $^m/_2$-$CaBr_2$
3	1 + 4	2 + 4	6	5 + 1	3 + 3	3 + 3
7	0 + 4	1 + 1	0 + 3	0 + 3	0 + 3	0 + 5
12	0 + 3	0 + 2	0 + 1	0 + 3	0	0 + 4

Man sieht, daß in den Lösungen ohne $CaBr_2$ die Giftwirkung des Br nicht stärker ist als in den Lösungen mit Zusatz von $CaBr_2$. Ein gleichzeitig angestellter Parallelversuch mit $CaCl_2$ ergab im Gegensatz zu diesem Versuch sehr starke entgiftende Wirkung.

Tabelle X.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 4 ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm H_2O				
	+ 1,0	1,5	2,0	3,0	4,0 ccm $^m/_2$-$CaCl_2$
3	5 + 1	6	5	6	5
7	1 + 3	1 + 5	4	6	4
12	0	0 + 2	2	6	4
17		0	0	6	4

[1]) Diese Zeitschr. 31, 450, 1911; 32, 308, 1911.

In den Lösungen mit 2,0 ccm $^m/_2$-$CaCl_2$ oder darüber trat keine Br-Vergiftung der Fische ein. Im übrigen bestätigt diese Tabelle das schon früher über die entgiftende Wirkung von $CaCl_2$ Gesagte.

Alle diese Versuche finden eine einfache Erklärung, wenn man die entgiftende Wirkung dem Cl-Ion zuschreibt. Bei der Entgiftung von NaBr durch NaCl dürfte ja hierüber kein Zweifel bestehen. Wir müssen aber auch eine Tatsache berichten, die dieser Annahme eine Schwierigkeit bereitet, nämlich daß $CaBr_2$ viel weniger giftig ist als NaBr. Die folgenden zwei Versuche, die gleichzeitig angestellt wurden, zeigen das sehr deutlich.

Tabelle XI.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in						
	2,0	6,0	10,0	14,0	20,0	28,0	36,0
	ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm H_2O						
3	4 + 2	0 + 3	0	0 + 4	0 + 2	0 + 3	0 + 1
5	0	0		0	0	0	0

Tabelle XII.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in						
	2,0	6,0	10,0	14,0	20,0	28,0	36,0
	ccm $^m/_2$-$CaBr_2$ in 100 ccm H_2O						
3	6	6	6	4 + 1	5	1 + 1	0
5	6	6	6	4	5	0 + 2	
10	5	3	1 + 4	1 + 2	0 + 1	0	
15	1 + 1	0	0	1	0 + 1		

Man sieht, daß die Fische in Calciumbromidlösungen länger von den Symptomen der Bromvergiftung verschont und am Leben bleiben als in Natriumbromidlösungen von derselben molekularen Konzentration; obwohl doch in den äquimolekularen Calciumbromidlösungen die Konzentration der Br-Ionen fast doppelt so hoch ist wie in den Natriumbromidlösungen. Die Tatsache wird verständlich und verliert alles Widerspruchsvolle, wenn wir annehmen, daß nicht die Ionen, sondern die Salzmoleküle in den Fisch eindringen und daß die $CaBr_2$-Moleküle langsamer eindringen als die NaBr-Moleküle, was ja dem allgemeinen Verhalten der Calciumsalze entspricht.

Es muß auch bemerkt werden, daß die Lösungen von Natriumbromid, die Calcium in ausreichender Menge enthalten, länger klar bleiben als die Lösungen von Natriumbromid ohne Calcium.

4. Die bisher erwähnten Versuche weisen darauf hin, daß die Cl-Ionen der Chloride die Entgiftung der Bromide herbeiführen, während die Kationen der entgiftenden Salze vielleicht nur indirekt dabei in Betracht kommen. Diese Ansicht läßt sich einer weiteren Prüfung unterziehen, nämlich indem wir andere Salze in bezug auf ihre entgiftende Wirkung auf Natriumbromid prüfen. Diese Versuche ergaben das Resultat, daß Na_2SO_4 und $NaHCO_3$ die Giftigkeit der Bromsalze in keinem Falle zu hemmen oder auch nur zu verringern imstande sind. Eher ließe sich das Gegenteil behaupten. Es handelt sich also wohl um eine spezifische Funktion des Cl bei dieser Entgiftung. Es sei schließlich auch noch bemerkt, daß es nicht gelang, mit KCl eine Entgiftung von NaBr herbeizuführen, weil KCl in den Konzentrationen, in denen Cl das NaBr zu entgiften imstande wäre, die Tiere rasch tötet. Aus demselben Grunde erwies sich auch LiCl als unbrauchbar.

5. Man kann zuletzt die Frage aufwerfen, welches die maximale Konzentration von NaBr ist, die sich entgiften läßt. Während schon eine reine $m/_{200}$ Lösung von NaBr die typischen Symptome der Bromvergiftung hervorruft, ist in einer $m/_8$ Lösung von NaCl + KCl + $CaCl_2$ selbst eine $m/_{10}$ oder $m/_8$ Lösung von NaBr fast harmlos. Die maximale Konzentration von NaBr, die durch NaCl entgiftet werden kann, ist niedriger als die maximale Konzentration, die durch NaCl + KCl + $CaCl_2$ entgiftet werden kann, wenn diese drei Salze in dem Verhältnis zugesetzt werden, in dem sie im Seewasser vorhanden sind.

6. Die Theorie der Giftwirkung sowie der Entgiftung von NaBr ist analog derjenigen, die wir für die Giftwirkung und Entgiftung von KCl aufgestellt haben. Nehmen wir an, daß eine gewisse Zahl von Eiweißmolekülen an der Oberfläche der Kiemen des Fisches bereit sind, sich mit NaBr zu verbinden, so tritt die Giftwirkung ein, sobald etwa $^1/_3$ dieser Eiweißmoleküle sich mit NaBr verbindet. Ist genug NaCl oder $CaCl_2$ vorhanden, so daß über $^2/_3$ der für Br zugänglichen Bindungen durch Cl ersetzt werden können, so tritt keine Bromvergiftung

ein. Wie im Falle der Entgiftung von Kaliumsalzen die entgiftende Wirkung dem Kation des entgiftenden Salzes zugeschrieben werden mußte, so muß bei der Entgiftung von Br die entgiftende Wirkung dem Anion Cl zugeschrieben werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Es wird gezeigt, daß bereits eine sehr schwache Konzentration von NaBr ($^m/_{200}$) eine typische Bromvergiftung der Fische hervorruft.

2. Es wird ferner gezeigt, daß, sobald zweimal so viel Cl-Ionen in der Volumeneinheit der Lösung sind als Br-Ionen, die Lösung entgiftet wird; gleichviel ob diese Cl-Ionen durch NaCl, $CaCl_2$ oder $MgCl_2$ geliefert werden.

3. Wie im Falle der Entgiftung von KCl die entgiftende Wirkung dem Kation des entgiftenden Salzes zugeschrieben werden mußte, so muß hier wohl die entgiftende Wirkung dem Anion (Cl) des entgiftenden Salzes zugeschrieben werden.

Die Abhängigkeit der relativen Giftigkeit von Na und Ca von der Natur des Anions.

Von

Jacques Loeb.

(Aus dem Rockefeller Institute, New York.)

(Eingegangen am 18. Januar 1912.)

Es wird im allgemeinen angenommen, daß die Wirkung eines Salzes eine additive Funktion seiner Ionen ist. Wenn diese Annahme richtig ist, so muß die relative Giftigkeit der Salze zweier Kationen stets für jedes beliebige Anion dieselbe sein. Eine Prüfung dieses Satzes ist dadurch erschwert, daß im allgemeinen lebende Organismen so sehr vom osmotischen Druck abhängen, daß man nicht mit verschiedenen Konzentrationen eines Salzes Versuche anstellen kann, ohne eine zweite Substanz zuzusetzen, die den osmotischen Druck immer auf demselben Niveau hält. Von diesem Übelstand sind wir bei Fundulus frei, und so habe ich eine Reihe derartiger Versuche ausgeführt. Es wird allgemein angegeben, daß eine reine Lösung von $CaCl_2$ viel giftiger ist als eine reine NaCl-Lösung. Das bestätigt sich auch für Fundulus. In einer $^2/_5$ m-Lösung von $CaCl_2$ sterben die Fische schon in etwa einer Stunde, und selbst in einer $^m/_4$-Lösung von $CaCl_2$ leben sie weniger als 18 Stunden (bei etwa 18° C). Den Unterschied in der relativen Giftigkeit von $CaCl_2$ und NaCl bringt folgende Tabelle zum Ausdruck. Die beiden Versuchsreihen wurden gleichzeitig angestellt. Am Anfang enthielt jede Lösung 6 Fische (in 500 ccm der Lösung).

Tabelle I.

Nach	Zahl der überlebenden Fische in					
	30	40	50	60	80	90
	ccm $^m/_2$-$CaCl_2$ in 100 ccm H_2O					
2 Stunden	6	6	4	2	0	0
18 „	6	4	0	0		
2 Tagen	5	3				
3 „	5	2				
5 „	5	0				
8 „	2					

Tabelle II.

Nach	Zahl der überlebenden Fische in					
	30	40	50	60	80	90
	ccm $^m/_2$-NaCl in 100 ccm H_2O					
1 Tage	6	6	6	6	6	6
2 Tagen	6	6	6	5	6	6
5 „	6	4	6	4	0	0
8 „	6	4	4	1		

Ein Vergleich der Tabellen lehrt, daß in 60 ccm $^m/_2$-NaCl die Lebensdauer ungefähr die gleiche ist wie in 30 ccm $^m/_2$-$CaCl_2$. Man kann sagen, daß $CaCl_2$ für Fundulus ungefähr zweimal so giftig ist wie NaCl.

Vergleicht man aber die relative Giftigkeit von NaBr und $CaBr_2$, so findet man das entgegengesetzte Verhalten; NaBr ist viel giftiger als $CaBr_2$. Es ist aber nicht gut möglich, die relative Giftigkeit in einem bestimmten Zahlenverhältnis anzugeben. Ein Blick auf die folgenden Tabellen wird das Gesagte klar machen. Um die Verhütung der Bromvergiftung durch Ca wollen wir uns hier nicht kümmern, sondern nur die Zahl der Überlebenden als Maßstab nehmen.

Tabelle III.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in				
	2,0	4,0	8,0	16,0	20,0
	ccm $^m/_2$-NaBr in 100 ccm H_2O				
2	6	6	5	6	3
5	0	0	2	0	0
9			0		

Tabelle IV.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in				
	2,0	4,0	8,0	16,0	20,0
	ccm $^m/_2$-$CaBr_2$ in 100 ccm H_2O				
2	6	6	5	4	5
5	6	6	3	1	4
9	5	6	3	1	1

Es ist nicht übertrieben, wenn man behauptet, daß 8 ccm $^m/_2$-NaBr ebenso giftig für Fundulus ist wie 20 ccm $^m/_2$-$CaBr_2$.

Dieses Beispiel zeigt also deutlich, daß die relative Giftigkeit zweier Kationen nicht konstant ist, wie man erwarten sollte, sondern daß dieselbe von dem Anion abhängt. Die

relative Giftigkeit von Na und Ca kehrt ihr Vorzeichen um, wenn man Chloride und Bromide vergleicht! Das gab Veranlassung, die relative Giftigkeit von Na und Ca auch für einige andere Salze festzustellen.

Tabelle V und VI geben die Resultate von zwei gleichzeitig angestellten Versuchsreihen mit $NaNO_3$ und $Ca(NO_3)_2$.

Tabelle V.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in				
	2,0	10,0	20,0	40,0	60,0
	ccm $^m/_2$-$NaNO_3$ in 100 ccm H_2O				
1	6	3	2	0	0
2	5	0	0		
3	1				
4	0				

Tabelle VI.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in				
	2,0	10,0	20,0	40,0	60,0
	ccm $^m/_2$-$Ca(NO_3)_2$ in 100 ccm HO_2				
1	6	6	5	0	0
2	6	6	5		
3	6	3	1		
4	6	1	1		

Es geht aus dieser Tabelle hervor, daß $Ca(NO_3)_2$ bei weitem nicht so giftig für Fundulus ist wie $NaNO_3$.

Dasselbe ergab sich beim Vergleich der Giftigkeit von essigsaurem Natrium und Calcium (Tabelle VII und VIII).

Tabelle VII.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in							
	2,0	8,0	12,0	16,0	20,0	25,0	30,0	40,0
	ccm $^m/_2$-$NaCH_3COO$ in 100 ccm H_2O							
3	5	4	3	5	4	3	3	0
5	2	2	1	0	1	1	0	
8	2	2	1		1	1		

Tabelle VIII.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in							
	2,0	8,0	12,0	16,0	20,0	25,0	30,0	40,0
	ccm $^m/_2$-$Ca(CH_3COO)_2$ in 100 ccm H_2O							
3	5	6	6	6	5	4	5	5
5	5	3	6	6	5	2	2	0
8	4	3	6	6	2	2	1	

Während die Lösungen von essigsaurem Natrium alsbald alle trübe wurden, blieben die Lösungen mit essigsaurem Calcium viel länger klar. Daß essigsaures Natrium giftiger ist als essigsaures Calcium, ist hinreichend deutlich.

Am schlagendsten fiel ein Vergleich der Giftigkeit von NaHO und $Ca(HO)_2$ auf Fundulus aus (Tabelle IX und X).

Tabelle IX.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in					
	0	0,4	0,8	1,4	1,6	2,0
	ccm $^n/_{10}$-NaHO in 100 ccm H_2O					
1	6	4	5	1	0	0
5	4	3	4	0		

Tabelle X.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in					
	1,5	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0
	ccm $^n/_{10}$-$Ca(HO)_2$ in 100 ccm H_2O					
1	6	6	6	5	6	2
5	6	5	5	5	3	0

Die Giftigkeit von NaHO ist nahezu 10 mal so groß wie die Giftigkeit von $Ca(HO)_2$ bei gleicher Konzentration der Hydroxylionen. Mit der elektrolytischen Dissoziation hat dieses Resultat nichts zu tun, da beispielsweise in einer $^n/_{1000}$-Lösung beide Basen praktisch vollständig dissoziiert sind.

Diese Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, daß für eine Reihe von Anionen die Na-Salze giftiger sind als die Ca-Salze; während für die Chloride das umgekehrte der Fall ist. Was bedingt diesen Einfluß des Anions auf die relative Giftigkeit der Na- und Ca-Salze? Man könnte daran denken, daß im Falle der artfremden Anionen die Ordnung der Giftigkeit geändert werde. Es war deshalb von Wichtigkeit, den Einfluß der SO_4-Ionen zu prüfen. Da $CaSO_4$ nicht löslich genug für einen solchen Vergleich ist, so wurde die relative Giftigkeit von Na_2SO_4 und $MgSO_4$ verglichen. Frühere Versuche hatten schon ergeben, daß $MgCl_2$ für diese Fische ein wenig giftiger ist als $CaCl_2$, daß es also sicher giftiger ist als NaCl. Für die Sulfate aber stellte es sich heraus, daß das

umgekehrte der Fall ist, wie der in Tabelle XI und XII dargestellte Parallelversuch zeigt.

Tabelle XI.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 2,0	8,0	16,0	20,0	25,0	30,0 ccm $^m/_2$-Na_2SO_4 in 100 ccm H_2O
1	5	6	6	2	2	0
3	4	5	0	0	0	
10	4	5				

Tabelle XII.

Nach Tagen	Zahl der überlebenden Fische in 2,0	8,0	16,0	20,0	25,0	30,0 ccm $^m/_2$-$MgSO_4$ in 100 ccm H_2O
1	5	5	6	5	6	5
3	5	5	6	4	5	3
10	4	1	4	1	2	1

$MgSO_4$ ist also sicher weniger giftig als Na_2SO_4. Das SO_4-Ion kommt aber im Seewasser natürlicherweise vor. Auch $Mg(NO_3)_2$ ist weniger giftig als $NaNO_3$.

Die Erklärung ist in einer anderen Richtung zu suchen. Es ist möglich, daß sich die relative Giftigkeit verschiedener Ionen mit der Konzentration verschiebt. Von einer gewissen Konzentration an ist Ca immer giftiger als Na; unterhalb einer gewissen Konzentration ist die lebenserhaltende Wirkung von Ca größer als die von Na. Haben wir es mit Anionen zu tun, die an sich relativ giftig sind, wie im Falle von HO oder NO_3, so ist das Ca-Salz immer weniger giftig als das Na-Salz, aus dem einfachen Grunde, weil in diesen Fällen die Konzentration der Salze sich immer in den Grenzen bewegt, innerhalb derer Ca das Leben (d. h. die Integrität der Oberflächenschicht der Zelle) besser erhält als Na. Ist das Ion aber sehr ungiftig, wie im Falle von Cl, so hält das Tier eine so hohe Konzentration von NaCl aus, daß die Giftigkeitsgrenze von $CaCl_2$ weit überschritten wird.

Der Umstand, daß die Konzentration der Ionen für die relative Giftigkeit derselben in Betracht kommt, dürfte daher rühren, daß die Salze in erster Linie die Natur und Durch-

lässigkeit der Oberflächenlamelle der Zellen bestimmen. Nicht nur der Mangel, sondern auch ein erheblicher Überschuß an Ca kann schädigend auf die Membran wirken.

Auch die relative Giftigkeit der Anionen sollte nach dem Gesagten sich mit der Natur des Kations ändern. Das scheint nach wenigen Versuchen, die ich bis jetzt habe anstellen können, auch der Fall zu sein.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Während allgemein angenommen wird, daß die Giftigkeit eines Salzes eine additive Funktion seiner Ionen ist, wird in dieser Arbeit gezeigt, daß sich die relative Giftigkeit von Na und Ca und von Na und Mg auf Fundulus mit der Natur des Anions ändert. NaCl ist nicht so giftig wie $CaCl_2$ oder $MgCl_2$; für eine Reihe von Anionen aber, nämlich Br, HO, NO_3, CH_3COO und SO_4 ist Ca resp. Mg weniger giftig als Na.

Es wird darauf hingewiesen, daß dieses Verhalten verständlich wird unter der Annahme, daß die relative Giftigkeit der Ionen sich mit der Konzentration derselben ändert; daß beispielsweise in niedriger Konzentration die schützende Kraft von Ca größer ist als die von Na; während von einer gewissen Konzentration an Na weniger schädlich ist als Ca. Ist nun das Anion so giftig, daß alle Versuche sich in relativ niedrigen Konzentrationen der Salze bewegen müssen, so ist das Ca-Salz immer weniger giftig als das Na-Salz desselben Anions. Ist aber das Anion sehr ungiftig (z. B. Cl), so daß die Versuche sich in relativ hohen Konzentrationen abspielen, so macht sich der Umstand geltend, daß Na in höheren Konzentrationen weniger schädlich ist als Ca. Der hier betonte Einfluß der Konzentration dürfte mit dem Einfluß der Salze auf die Oberflächenlamelle zusammenhängen.

Über den respiratorischen Stoffwechsel hypophysipriver Tiere.

Von

B. Aschner und O. Porges.

(Aus der I. k. k. medizinischen Univ. Klinik und dem k. k. Institut für allg. und experim. Pathologie in Wien.)

(Eingegangen am 31. Januar 1912.)

Die Versuche der Zuntzschen Schule haben ergeben, daß der Sauerstoffverbrauch und damit der Umsatz bei absoluter Körperruhe und entspannter Muskulatur im nüchternen Zustande einen für dasselbe Individuum fast absolut konstanten Wert darstellt. Verschiedene Individuen zeigen allerdings gewisse Unterschiede; dieselben scheinen sich jedoch auf Gewichts- und Ernährungsunterschiede, vielleicht auch auf Konstitutionsunterschiede, Lebensalter, Geschlecht usw. zurückführen zu lassen, so daß eine Berechnung auf das Kilogramm Körpergewicht besonders aber auf die Oberflächeneinheit auch hier nur in engen Grenzen sich bewegende Differenzen zum Vorschein kommen läßt.

Weiter zeigen nach den Untersuchungen von Magnus-Levy nur wenige Krankheitszustände einen spezifischen Einfluß auf den sog. Grundumsatz. Abgesehen von fieberhaften Zuständen waren es bisher nur Erkrankungen der Schilddrüse, die eine zweifellose Veränderung in der Höhe des Grundumsatzes erkennen ließen. Magnus-Levy konnte zeigen, daß Zustände des Hyperthyreoidismus (Morbus Basedow) eine ganz erhebliche Steigerung des Grundumsatzes hervorrufen, während Zustände des Hypothyreoidismus (Myxödem) denselben auf abnorm niedrige Werte herabsetzen.

Bei dem auffälligen Zusammenhang und den weitgehenden Analogien, die sich in der Wirkungsweise von gewissen Drüsen mit innerer Sekretion verfolgen lassen, war zu vermuten, daß vielleicht auch Funktionsänderungen anderer Blutdrüsen in ähnlicher Weise auf den Sauerstoffverbrauch Einfluß nehmen, wie die Anomalien der Schilddrüsenfunktion. So zeigen sich

schon im äußeren Gepräge gewisse Ähnlichkeiten in den Erscheinungen, die wir in der Pathologie der Hypophyse und der Schilddrüse beobachten; denn es stellen sich nach Exstirpation der Hypophyse bei jugendlichen Tieren im großen und ganzen ähnliche Störungen ein, wie nach Exstirpation der Schilddrüse an jugendlichen Tieren; und auch die klinische Erscheinungsform des Hypothyreoidismus am Menschen, das Myxödem, zeigt wieder gewisse Ähnlichkeiten mit der Fröhlichschen Krankheit, die auf mangelhafte Funktion der Hypophyse zurückgeführt wird.

Die Untersuchung des Hungereiweißumsatzes an hypophysipriven Hunden hat dem einen von uns (A.) gezeigt, daß ähnlich wie bei thyreopriven Hunden eine Herabsetzung des Hungereiweißumsatzes besteht, und zwar gegenüber normalen Hunden auf den dritten Teil bis annähernd auf die Hälfte.

Es war daher mit Rücksicht auf die erwähnten Beziehungen von Interesse, zu untersuchen, ob beim hypophysenlosen Hunde ebenso wie beim schilddrüsenlosen Hunde auch eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches besteht; denn der Sauerstoffverbrauch ist eigentlich ein Maßstab für den Gesamtstoffwechsel und läßt alle Veränderungen desselben, besonders quantitativer Natur, in exakter Weise zum Ausdruck kommen.

Wir verwendeten zu der Untersuchung zwei Hunde von gleichem Wurf im Alter von 10 Monaten. Bei dem einen der Tiere war im Alter von 6 Wochen der ganze Vorderlappen der Hypophyse exstirpiert worden (5. Juli 1910).

Der andere normale Hund blieb als Kontrolltier.

Bei dem operierten Tiere hatte sich der typische hypophysiprive Habitus entwickelt: das Tier war im Wachstum stark zurückgeblieben, zeigte reichlichen Fettansatz, Hypoplasie des Genitales, infantile Lanugobehaarung, Persistenz des Milchgebisses, Offenbleiben der Epiphysenfugen und gegenüber dem Kontrolltier Hypothermie. Seine Temperatur betrug 38,6° gegenüber einer Temperatur von 39,7° des Kontrolltieres. Der operierte Hund war 10 kg schwer. Die Länge des Kopfes betrug 19,5 cm, des Rumpfes 48 cm, des Schwanzes 24 cm, der Vorderbeine 35,5 cm, der Hinterbeine 38,5 cm. Das Kontrolltier wog 36 kg und war vollkommen geschlechtsreif.

Beide Hunde wurden 6 Wochen vor Beginn der Versuche tracheotomiert, die Versuche anfangs Mai 1911 nach

der bekannten Versuchsanordnung von Geppert-Zuntz, die Magnus-Levy ausführlich beschrieben hat, ausgeführt. Die Hunde waren einige Zeit vorher für die Versuche eingeübt worden.

Es wurden jedesmal erst nach einer ca. 10 Minuten währenden Vorperiode die gültigen Ablesungen vorgenommen und die Versuchsdauer auf mindestens $^1/_2$ Stunde ausgedehnt.

Das hypophysiprive Tier lag während der Versuche vollständig ruhig und apathisch da, bloß in einem der Versuche (4) war Unruhe bemerkbar, die sich auch, wie aus der Tabelle zu ersehen ist, durch Erhöhung des Umsatzes kundgegeben hat. Über die gewonnenen Zahlen gibt Tabelle I Aufschluß.

Tabelle I.

Datum	Versuchs-Nr.	Des Hundes		Der respir. Luft		Pro Minute		Pro Minute u. kg		Pro Minute u. 1000 ccm Oberfläche		Anmerkungen
		Gewicht kg	Oberfläche ccm	Volumen p. Min. l	Respir. Quotient	O-Verbrauch ccm	CO_2-Bildung ccm	O-Verbrauch ccm	CO_2-Bildung ccm	O-Verbrauch ccm	CO_2-Bildun ccm	
1911												
5. V.	1	10,0	5719	1,06	0,689	46,75	32,21	4,675	3,221	8,174	5,632	
10. V.	2	10,0	5719	1,10	0,674	49,00	33,02	4,90	3,302	8,567	5,773	
10. V.	3	10,0	5719	1,08	0,708	45,00	31,87	4,50	3,187	7,868	5,572	
(12. V.	4	10,0	5719	1,32	0,720	54,01	38,88	5,401	3,888	9,443	6,798)	Unruhe
12. V.	5	10,0	5719	1,04	0,658	45,24	29,78	4,524	2,978	7,909	5,207	
Im Mittel		10,0	5719	1,07	0,682	46,49	31,72	4,649	3,172	8,129	5,546	

Wir finden somit, wenn man von dem gestörten Versuch 4 absieht, einen durchschnittlichen Sauerstoffverbrauch von 46,49 ccm pro Minute bei einem Körpergewicht von 10 kg.

Die Versuche zeigen untereinander eine schöne Übereinstimmung, so daß von einer Verwendung weiterer Versuchstiere Abstand genommen werden konnte.

Wollten wir nun den Sauerstoffverbrauch auf je 1000 ccm Oberfläche berechnen, so würden die gewonnenen Zahlen einen erheblichen Unterverbrauch gegenüber der Norm bedeuten, denn es zeigen die in einer Arbeit von Slowtzoff[1]) aus dem Zuntzschen Laboratorium zusammengestellten Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel des Hundes folgende Verhältnisse (s. Tab. II):

[1]) Slowtzoff, Arch. f. d. ges. Physiol. 95, 158, 1903.

Tabelle II
(nach Slowtzoff).

Des Hundes		Der respir. Luft		Pro Minute		Pro Minute u. kg		Pro Minute u. 1000 ccm Oberfläche		Autor
Oberfläche	Gewicht	Volumen p. Min.	Respir. Quotient	O-Verbrauch	CO_2-Bildung	O-Verbrauch	CO_2-Bildung	O-Verbrauch	CO_2-Bildung	
ccm	kg	ccm		ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	
3624	5,04	866,2	0,747	40,19	30,11	7,97	5,97	11,09	8,30	Slowtzoff
4700	7,45	1366	0,705	53,22	37,56	7,14	5,04	11,32	7,99	id.
5681	9,90	1534	0,684	65,48	44,83	6,61	4,52	11,53	7,86	id.
7362	14,61	1660	0,668	85,82	57,43	5.88	3,94	11,66	7,80	id.
7772	15,83	—	0,692	97,90	—	6 26	4,33	12,60	8,72	A. Loewy
9337	20,86	3409	0,715	129,10	82,8	5,95	4,26	13,29	9,51	N. Zuntz
9899	23,08	—	0,707	161,60	—	7,00	4,95	16,35	11,54	A. Loewy
10246	24,61	—	0,689	125,60	—	5,10	3,52	12,26	8,45	id.
11251	27,59	—	0,720	145,05	—	5,26	3,78	12,89	9,28	id.
11457	28,35	3885	0,698	162,1	113,1	5,72	3,98	14,15	9,87	N. Zuntz
11732	29,38	—	0,780	144,2	112,5	4,91	3,83	12,29	9,59	A. Loewy
13665	36,93	4247	0,732	220,33	160,83	5,96	4,34	16,12	11,76	Slowtzoff
14147	38,90	—	0,697	169,0	—	4,35	3,03	11,95	8,33	A. Loewy

Die Berechnung auf 1000 ccm Oberfläche ergibt demnach als niedrigsten Wert, der bisher beim Hunde beobachtet worden ist, 11,09 ccm O-Verbrauch pro Minute, während unser Tier im Mittel 8,129 ccm O-Verbrauch pro Minute aufweist.

Nun ist aber noch zwei Momenten Rechnung zu tragen: das Körpergewicht als solches ist nicht entscheidend für den Sauerstoffverbrauch, da es durch Fettansatz oder Fettabgabe geändert werden kann, ohne daß der Grundumsatz dementsprechende Veränderungen mitmachen würde. Es wäre daher der Anteil von eigentlich atmendem Protoplasma und inaktivem Fett an dem Körper auseinanderzuhalten. Nun müssen wir zugeben, daß das Versuchstier tatsächlich mehr Fettansatz zeigte, als einem normalen Hunde zukommen würde[1]). Doch fällt andererseits dagegen in die Wagschale, daß junge Tiere einen verhältnismäßig größeren Sauerstoffverbrauch haben als erwachsene Tiere. Da es sich in unserem Falle um ein 10monatiges, also noch nicht ganz erwachsenes Tier ge-

[1]) So hatte das Tier eine Rumpflänge von 48 cm, während ein von Slowtzoff (l. c.) untersuchter Hund von ungefähr demselben Körpergewicht (9,9 kg) 61 cm Rumpflänge mißt.

handelt hat, müßten für dasselbe die höheren in der Tabelle angeführten Werte als normale Vergleichszahlen in Betracht kommen.

Das zur Kontrolle verwendete 36 kg schwere Versuchstier zeigte einen ungleich höheren Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht. Doch war der Hund, dem lebhafteren Temperament eines normalen jungen Hundes entsprechend, nicht annähernd so in Ruhelage zu erhalten, daß die gefundenen Zahlen Anspruch auf ausdrückliche Erwähnung machen könnten.

Wenn es nun auch schwierig ist, die Einwirkung der erwähnten Faktoren präzise einzuschätzen, so glauben wir doch, daß die besonders niedrigen, von uns gewonnenen Werte für das hypophysiprive Tier einen tatsächlichen Unterverbrauch bedeuten, und daß somit diesbezüglich eine Analogie mit dem myxödematösen Zustand besteht.

Wenn wir uns fragen, welcher genauere Mechanismus dem Unterverbrauch zugrunde liegt, so können wir, wie dies beim Myxödem geschehen ist, auf eine verminderte Oxydationsenergie der Zellen rekurrieren. Daneben läßt sich aber noch eine zweite Anomalie feststellen, die wenigstens teilweise auch den Unterverbrauch bedingen kann, nämlich die bei hypophysenlosen Tieren konstant beobachtete 1 bis $1^1/_2{}^0$ gegenüber der Norm betragende Hypothermie. Da bekanntermaßen jede Temperaturveränderung eine Differenz des Sauerstoffverbrauches nach Pflüger[1]) von 5,7% pro Grad ausmacht, so könnte auch hier der Unterverbrauch teilweise auf die Hypothermie zurückgeführt werden.

Die Hypothermie selbst mag wohl auf gestörte Funktion des die Temperatur regulierenden Nervensystems in letzter Linie zurückgeführt werden.

Wir glauben somit dargetan zu haben, daß dem Zustande des Hypopituitarismus bzw. Apituitarismus ebenso wie dem Zustande des Hypothyreoidismus ein herabgesetzter Stoffwechsel zukommt,

---

[1]) Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. 8, 247, 1878.

Über die Mitwirkung von Organismen bei der Tonentstehung bzw. Kaolinisierung.

Von

Paul Rohland.

(Aus dem Institut für Elektrochemie und technische Chemie der Technischen Hochschule, Stuttgart.)

(Eingegangen am 1. Februar 1912.)

Ich möchte die Aufmerksamkeit der biologischen Forscher auf folgendes Problem lenken, das bisher weder mit Hilfe der anorganischen Chemie, noch der physikalischen Chemie, noch der Geologie restlos gelöst worden ist.

Es ist das Problem der Tonbildung, bzw. der Kaolinisierung. Die bisher bestehenden drei Theorien reichen nicht aus; da diese sich ziemlich schroff gegenüberstehen, so kann das als Beweis dafür angesehen werden, daß diese Frage bis jetzt noch ziemlich weit von einer völlig befriedigenden Lösung entfernt ist.

Bei allen drei Theorien, sowohl der physikalisch-chemischen, die die Tonbildung auf die Zersetzung der granitischen Gesteine, Gneis, Porphyr usw. bzw. deren Bestandteile, der Feldspate, durch Kohlendioxyd und Wasser zurückführt, als auch der erweiterten Humussäuretheorie, nach der Moorwässer und Humussäuren mitgewirkt haben, wie der vulkanischen Theorie, nach der postvulkanische, pneumatolitische und pneumatohydatogene Prozesse, bei denen „kaolinisierende" Agenzien in Gestalt von Dämpfen und heißen Lösungen von Fluor-, Bor- und Schwefelverbindungen in Reaktion treten, die Kaolinisierung herbeigeführt haben, bleibt, abgesehen

von anderem, der Punkt unaufgeklärt, wie sich die Bildung des hydratisch gebundenen Wassers in den Tonen, bzw. im Kaolin vollzogen hat[1]).

Denn die unzersetzten Porphyre und Granite usw. enthalten weniger chemisch gebundenes Wasser als das aus ihnen durch Verwitterung entstandene Kaolin. So hat z. B. bei der Verwitterung und Kaolinisierung Hallischer Porphyre und Trockengranite der Gehalt an chemisch gebundenem Wasser in dem ersten Falle um 2,5 %, in dem zweiten um 2,72 % zugenommen[2]).

Leichter würde sich die Kaolinisierung aus der Zersetzung der Zeolithmineralien erklären lassen, weil diese schon chemisch gebundenes Wasser enthalten, etwa nach dem Schema:

$$Na_2Al_2Si_3O_{10}, 2H_2O - Na_2SiO_3 = Al_2O_3, 2SiO_2, 2H_2O \text{ (Kaolin)}.$$

Da erscheint nun eine neue Vermutung sehr wahrscheinlich, nämlich die, daß bei der Tonentstehung bzw. Kaolinisierung kleine Organismen, vielleicht Bakterien, mitgeholfen, wenn nicht diese veranlaßt haben.

Den Beweis für diese Behauptung liefert der den Tonen und Kaolinen anhaftende Geruch und Geschmack, der von einst organisierter Materie stammt.

Kein anderer anorganischer Stoff, der den Tonen ähnlich zusammengesetzt ist, weist eine solche physiologische Wirkung auf.

Freilich ist diese zurückgebliebene Substanz, von der der Tongeruch und -geschmack herrührt, analytisch mit der Wage nicht faßbar, noch sonst mit anderen neueren Hilfsmitteln erkennbar; trotzdem übt sie intensive physiologische Wirkungen aus.

Auch sind sehr starke Nuancen im Geruch an den verschiedenen Tonen bemerkbar; den geringsten Tongeruch weist der Zettlitzer Kaolin auf, da er nur geringe Beimengungen organischer Natur enthält.

Ferner kann der Geruch, wie ich gefunden habe, merkwürdigerweise auf andere Substanzen, z. B. auf Eisensaccharat übertragen werden[3]).

---

[1]) Vgl. P. Rohland, Die Tone. Wien 1909, A. Hartleben.
[2]) Journal f. prakt. Chem. 1098, 17 bis 18.
[3]) Vgl. P. Rohland, Zeitschr. f. physiol. Chem. 59, Heft 3, 4.

Schüttelt man gepulverten, hochplastischen schwarzen Ton mit einer Lösung von Eisensaccharat, so geht der Geruch und Geschmack auf die Lösung dieses Salzes über, während nunmehr der Ton diese Eigenschaften verloren hat.

Nach Bonis[1]) entwickelt der Ton mit wässeriger Kalilauge, durch die das in einigen Tonen enthaltene Ammoniak vertrieben wird, einen stärkeren Tongeruch und nach der Verjagung von Ammoniak keinen mehr.

Freilich ist der Geruch alles, was diese kleinen Organismen zurückgelassen haben; aber auf ihre ton- bzw. kaolinbildende Tätigkeit weist er hin.

[1]) Journ. pharm. 13, 282.

Experimentelle Untersuchungen über die Schwefelwasserstoffentwicklung der Bakterien aus Cystin und sonstigen Schwefelverbindungen.

Von

Takaoki Sasaki und Ichiro Otsuka.

Aus dem Laboratorium des Kyoundo-Hospitals zu Tokio.)

(Eingegangen am 31. Januar 1912.)

Durch die Arbeiten von Petri und Maaßen sowie auch von Rubner und seinen Schülern wissen wir heute, daß die Schwefelwasserstoffentwicklung [1]) eine sehr verbreitete Eigenschaft der Bakterien ist.

Schon früher ist es auch den Klinikern aufgefallen, daß jeder Harn bei der sog. Hydrothionurie zersetzt war. Fr. Müller [2]) hat nämlich aus solchem Harn mehrere Mikroorganismen isoliert und ihre schwefelwasserstoffbildende Eigenschaft studiert. Er hat den sog. neutralen Schwefel als Quelle für den Schwefelwasserstoff angesehen. Sodann arbeiteten Th. Rosenheim und H. Gutzmann [3]) über Hydrothionurie und haben festgestellt, daß die Sulfate keine Schwefelwasserstoffentwicklung hervorrufen können. Dieselbe Tatsache hat auch Holschewnikoff [4]) bei Proteus sulfurens und Bac. sulfuricum erkannt, die aus Natriumthiosulfat Schwefelwasserstoff zu bilden vermögen. Ferner hat Holschewnikoff mit Salzlösung als Nährsubstrat gearbeitet. Leider hat er seine Untersuchung nicht auf verschiedene andere Bakterienarten erweitert.

---

[1]) Diesbezügliche, ausführliche Literatur ist zusammengestellt in dem neu erschienenen Werke Kruse's Allgemeine Mikrobiologie 1910, 634, Kapitel XI, Wandlungen des Schwefels.

[2]) Fr. Müller, Über Schwefelwasserstoff im Harn. Berl. klin. Wochenschr. 1887, Nr. 23 und 24.

[3]) Th. Rosenheim und H. Gutzmann, Zur klinischen Würdigung und Genese der Schwefelwasserstoffausscheidung im Urin. Deutsche med. Wochenschr. 1888, Nr. 10.

[4]) Holschewnikoff, Über die Bildung von Schwefelwasserstoff durch Bakterien. Fortschr. d. Med. 1889, zit. nach Baumgartens Jahresbericht 5, 450.

Bekanntlich ist 5 bis 10%ige Peptonbouillon am geeignetsten für die bakterielle Schwefelwasserstoffbildung. Die Frage, auf Kosten welcher Stoffe der Schwefelwasserstoff entsteht, wurde erst durch Rubner[1]) ausführlich untersucht. Nach ihm stellen sonstige organisch gebundene außer den mit Natriumacetat und Eisenchlorid fällbaren Schwefelverbindungen die Hauptquelle der bakteriellen Schwefelwasserstoffbildung aus der Nährbouillon vor. Kruse[2]) sagt auch: „Die Kosten tragen wesentlich die organischen Schwefelverbindungen. Über deren Natur ist leider sehr wenig bekannt, es könnten Peptone und Spuren von freiem Cystin und Taurin sein". Er neigte aber aus der theoretischen Überlegung heraus dazu als Hauptquelle Cystin resp. Cystinverbindungen im Eiweißmolekül anzusehen. Daß das Cystin[3]) ein Hauptrepräsentant der Schwefelverbindungen in den Eiweißmolekülen ist, bezweifelt heute wohl niemand.

Im Experiment mit Cystin an Stelle von Eiweiß hat Wohlgemuth[4]) Schwefelwasserstoff durch Fäulnis beobachtet. Er ließ Schabefleisch mit Cystin zusammenfaulen und konnte Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan, Äthylsulfid und Natriumthiosulfat in vermehrter Menge gegen die Kontrollprobe nachweisen. Er hat jedoch mit Bakteriengemischen gearbeitet.

Für die Forschung der chemischen Mikrobiologie ist es aber wünschenswert, erstens mit reinen Bakterien, zweitens mit schwefelfreien Nährsubstraten außer Cystin zu arbeiten.

Wir halten auch die Frage, ob das Methylmercaptan und Äthylsulfid primäre Spaltungsprodukte des Cystins oder ob sie sekundär durch eine Synthese entstanden seien, noch nicht für entschieden.

Rubner[5]) hat nämlich beobachtet, daß durch alkoholische Gärung des Zuckers mit Hefe bei Gegenwart von elementarem Schwefel neben viel Schwefelwasserstoff noch geringe Mengen Äthylmercaptan gebildet werden. Petri und Maaßen[6]) wollten ihrerseits die Mercaptanbildung beim Bac. esterificans durch eine Synthese aus Schwefelwasserstoff und

---

[1]) M. Rubner, Die Wanderung des Schwefels im Stoffwechsel der Bakterien. Arch. f. Hygiene 16, 78.

[2]) Allg. Mikrob. S. 638.

[3]) K. A. H. Mörner, Zur Kenntnis der Bindung des Schwefels in den Proteinstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 207. Ferner Sammelreferate: E. Friedmann, Der Kreislauf des Schwefels usw. Ergebn. d. Physiol. 1. E. Abderhalden, Die schwefelhaltigen Abbauprodukte usw. Bioch. Zentralbl. 2.

[4]) J. Wohlgemuth, Über die Herkunft der schwefelhaltigen Stoffwechselprodukte im tierischen Organismus. II. Mitt. Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 641.

[5]) Zit. von allg. Mikrob. S. 641.

[6]) Ebenda.

Alkohol erklären, und neuerdings hat auch L. Mathieu[1]) über die Bildung von Mercaptan bei der alkoholischen Gärung Mitteilungen veröffentlicht. Nach ihm bemerkt man zuerst das Auftreten von Schwefelwasserstoff ohne Mercaptan; letzteres kann sich nur in Gegenwart von Alkohol bilden. Immerhin muß man eben diese Möglichkeiten auch bei Bakterien ins Auge fassen, denn alkoholische Gärung ist eine ebenso verbreitete Eigenschaft der Bakterien wie ihre Schwefelwasserstoffbildung. Die Untersuchung der Mercaptanbildung aus Cystin durch Bakterien ist mit der Schwierigkeit verknüpft, daß die reinen Bakterien aus Cystin kein Mercaptan in nachweisbarer Menge (unter Verwendung der von uns benutzten eiweißfreien Nährlösung) bilden. Auch Morris[2]) konnte schon früher Mercaptan aus 100 bis 1000 ccm Bouillonkultur nur bei Proteus vulgaris allein unter 56 Bakterienarten qualitativ mittels Denigèsscher Reaktion nachweisen.

Wir konnten auch mit Proteus vulgaris, in 300 ccm Fränkels Nährlösung mit 0,5 g Cystin aus Roßhaar eine Woche lang gezüchtet, keine Mercaptanbildung feststellen und können vorläufig über die Mercaptanbildung nur ein negatives Resultat mitteilen. Diese Ergebnisse rufen auch Bedenken über die primäre Entstehung als ein direktes Spaltungsprodukt des Mercaptans aus Cystin wach. Theoretisch ist wohl diese Annahme durch die intermediäre Entstehung des Thioglykols resp. der Thioglykolsäure und darauffolgende Kohlensäurespaltung zu erklären. Für Äthylsulfid ist aber auch auf Grund theoretischer Überlegung die Annahme als eines primären Spaltungsproduktes des Cystins recht schwierig.

Wir berichten nunmehr hauptsächlich über die Schwefelwasserstoffentwicklung der Bakterien mit besonderer Berücksichtigung des Cystins, womit wir einen kleinen, experimentellen Beitrag in bezug auf biologische Eigenschaften der Bakterien liefern zu dürfen hoffen. Bekanntlich soll auch der normale Harn nach E. Goldmann und E. Baumann[3]) Cystin oder cystinähnliche Körper enthalten. Daß dieses gewissermaßen an der Schwefelwasserstoffbildung bei Hydrothionurie aus dem nicht

---

[1]) L. Mathieu, Über die Bildung von Mercaptan bei der alkoholischen Gärung. Bull. de l'Assoc. des Chim. usw. 28. Chem. Centralbl. 2, 1256, 1911.

[2]) M. Morris, Studien über die Produktion von Schwefelwasserstoff, Indol und Mercaptan bei Bakterien. Arch. f. Hygiene 30, 304.

[3]) E. Goldmann und E. Baumann, Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 254.

näher bekannten sog. Neutralschwefel im Harn teilnimmt, ist nicht unwahrscheinlich, wenn die Mikroorganismen aus Cystin Schwefelwasserstoff zu bilden vermögen[1]).

Experimenteller Teil.

Als peptonfreie resp. schwefelfreie Nährlösung haben wir die Fränkelsche[2]) für unseren Zweck am geeignetsten gefunden:

Natriumchlorid . . .	5,0 g
Monokaliumphosphat .	2,0 „
Ammoniumlactat . . .	6,0 „
Asparagin	4,0 „
Wasser	1000,0 „
n-NaOH	20,0 ccm

(Beim Choleraversuch noch 2,0 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH auf je 100,0 ccm obiger Lösung.)

Käufliches Ammonium lacticum scheint manchmal flüchtige bakterienwidrige Zersetzungsprodukte zu enthalten, da wir damit oft wider Erwarten eine sehr kümmerliche Bakterienentwicklung beobachteten. Wir haben also der käuflichen Milchsäure (Merck Ph. G. V. Acidum lacticum puriss. albiss.) einen Überschuß konzentrierter Ammoniaklösung zugesetzt, unter vermindertem Druck (12 mm) bei ca. 45° abdestilliert und dann im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Die so erhaltene dickflüssige Substanz reagiert neutral und ist geruchlos. Mit solcher frisch dargestellten Substanz haben wir ein recht befriedigendes Resultat erzielt, denn die in gewöhnlicher Peptonbouillon wachsenden Bakterien entwickeln sich auch sehr üppig in der Fränkelschen Lösung.

Was die Versuchsanordnung betrifft, so haben wir 5 ccm Fränkelsche Lösung 0,2 g Cystin aus Roßhaar zugesetzt und in üblicher Weise im Dampftopfe sterilisiert, dann mit einer Öse Bakterien (feucht durchschnittlich ca. 1,2 mg) von 24 Stunden alter Agarstrichkultur hineingeimpft. Schwefelwasserstoffentwicklung wurde wie üblich durch Einhängen des sterilen Bleizuckerpapiers beobachtet. Jedesmal wurden 4 Reagensgläser angestellt wie folgt:

	Fränkels Lösung	Cystin resp. and. Subst.	Bakterien
1.	5,0 ccm	0,2 g	1 Öse
2.	5,0 „	0,2 „	1 „
3.	5,0 „	—	1 „
4.	5,0 „	0,2 „	—

[1]) Vgl. S. Fränkel, Schwefelwasserstoff in Neubergs Handbuch: Der Harn 1, 133, 1911.

[2]) Kolle und Wassermanns Handbuch 1, 441.

Wir haben bei 21 Bakterienarten auf ihre Schwefelwasserstoffentwicklung gefahndet, und zwar nicht nur mit Cystin, sondern auch mit Schwefel (präcipt.), Natriumthiosulfat, Natriumsulfit, Natriumsulfat und endlich auch mit Taurin (dargestellt aus Rindergalle nach Hammarsten). Die Versuche haben wir ganz in derselben Weise wie beim Cystinversuch angeordnet.

Die bakteriologische Reinheit wurde nach wie vor sowohl mikroskopisch als auch kulturell kontrolliert. Nr. 1 und 2 sind eigentliche Versuche, Nr. 3 dient zur Kontrolle des Bakterienwachstums, Nr. 4 zur chemischen Kontrolle, ob nicht die Alkalizität der betreffenden Nährlösung allein den Schwefelwasserstoff entwickelt.

Die Bakterien haben wir teils vom Hygienischen Institut der Universität durch Herrn Dr. H. Sasaki, teils vom Insitut für Infektionskrankheiten durch Herrn Dr. S. Hata bekommen, worüber wir hier unseren besten Dank aussprechen.

Die Versuche haben wir wiederholt angestellt und jedesmal eine Woche lang beobachtet. Coli und Typhus, Pyocyaneus und Subtilis haben wir auch selbst isoliert und untersucht.

Wie die folgende Tabelle zeigt, bilden die meisten Bakterien Schwefelwasserstoff. Nur Fluorescenz und Pyocyaneus haben bei unseren Reagensglasversuchen keinen Schwefelwasserstoff entwickelt. Staphylokokkenarten vermögen aus Cystin keinen Schwefelwasserstoff zu entwickeln, während sie deutlich, wenn auch in geringem Maße, den elementaren Schwefel zum Schwefelwasserstoff reduzieren können. Es fragt sich nun, ob es sich bei der Schwefelwasserstoffbildung aus Cystin und elementarem Schwefel um einen ganz identischen Prozeß handelt. Jedenfalls verhalten sich Staphylokokkenarten gegenüber Cystin ganz anders als gegenüber elementarem Schwefel. Noch eklatanter konnten wir den Unterschied zwischen Cystin und elementarem Schwefel in betreff auf Schwefelwasserstoffentwicklung durch folgendes Experiment demonstrieren:

Frisch koliertes Eiereiweiß (10 ccm) wurde mit 0,5 g Schwefel in einer Reibschale verrieben, dann in einen Erlenmeyerschen Kolben eingetragen und wie üblich mit einem Stück Bleizuckerpapier auf Schwefelwasserstoffentwicklung geprüft. Sofort bräunt sich das Papier und das Gemisch riecht charakteristisch nach Schwefelwasserstoff. Derselbe Versuch

wurde mit 0,5 g Cystin aus Roßhaar wiederholt. Selbst nach 6stündigem Stehen im Brutofen tritt gar keine Bräunung des Bleizuckerpapiers auf.

Tabelle.

Anmerkung zur Bezeichnung: Wenn das ganze Bleizuckerpapier bräunlich schwarz $\frac{++}{++}$, fast die Hälfte $\frac{++}{+}$, ungefähr $^1/_3$ ++, nur am Rande braun gefärbt +, bei mehreren Versuchen nicht konstant ±.

Bakterien	Cystin	S	$Na_2S_2O_3$	Na_2SO_3	Na_2SO_4	Taurin
Coli commune	++ ++	++ ++	+	+	—	—
Typhus	++ +	++ +	+	—	—	—
Paratyphus A	++ +	++ +	±	—	—	—
Paratyphus B	++ ++	++ ++	+	+	—	—
Dysenterie Shiga-Kruse .	++ +	++ ++	+	+	—	—
Dysenterie Flexner . . .	+	++	+	+	—	—
Mäusetyphus	++ ++	++ ++	++ +	—	—	—
Hühnercholera	++ ++	++ +	±	—	—	—
Prodigiosus	++ +	++ +	+	—	—	—
Proteus vulgaris	++ ++	++ ++	++ ++	—	—	—
Milzbrand	+	++	—	—	—	—
Fluorescenz	—	—	—	—	—	—
Pyocyaneus	—	—	—	—	—	—
Subtilis	++	++ +	++	—	—	—
Vib. cholerae	++ ++	++ ++	+	+	—	—
Vib. Metschnikoff	++ ++	++ ++	+	—	—	—
Vib. Finkler-Prior . . .	++ ++	++ ++	+	—	—	—
Micr. tetragenus	++	++ +	+	—	—	—
Staphyl. pyog. albus . .	—	+	—	—	—	—
Staphyl. pyog. aureus . .	—	+	—	—	—	—
Staphyl. pyog. citreus .	—	+	±	—	—	—

Daß die verschiedenen, auch durch Kochen denaturierten Eiweißarten, selbst das krystallinische Eieralbumin[1]), aus elementarem Schwefel Schwefelwasserstoff zu entwickeln vermögen, ist schon bekannt. Wir haben also eine vergleichende Untersuchung mit Eiereiweiß einerseits gegenüber Schwefel andererseits gegenüber Cystin vorgenommen und konnten bei dem Cystinversuch keine Schwefelwasserstoffentwicklung konstatieren, während wir mit Schwefel lebhafte Schwefelwasserstoffentwicklung beobachteten. Daraus folgt, daß es sich bei der Schwefelwasserstoffentwicklung aus Cystin durch Bakterien um einen komplizierteren Prozeß als eine einfache Reduktion des Schwefels zum Schwefelwasserstoff handelt. So drängt sich denn noch eine weitere Frage auf, ob nämlich das Bakterieneiweiß allein als leblose Eiweißsubstanz den Schwefel zum Schwefelwasserstoff zu reduzieren vermöge. Dies zu entscheiden, haben wir das folgende Experiment angestellt:

50 ccm Fränkelscher Lösung wurden eine 24 Stunden alte Agarstrichkultur von Coli commune, in einigen Kubikzentimetern steriler 0,85 %iger Kochsalzlösung aufgeschwemmt, zugesetzt und im Brutschrank eingestellt. Nach 48 Stunden wurde die voll entwickelte Bakterienkultur unter Zusatz von 0,5 g Schwefel im Dampftopf sterilisiert und nach Erkalten mit Bleizuckerpapier versehen. Als zweite Probe wurde die 48 Stunden ebenso wie die erste Probe gezüchtete Bakterienkultur ohne Schwefelzusatz im Dampftopf sterilisiert und nach Erkalten mit Toluol überschichtet, dann 0,5 g Schwefel zugesetzt. Selbst nach 24 Stunden im Brutschrank ist keine Spur Schwefelwasserstoff bei beiden Versuchen nachzuweisen. Um die ungefähre Orientierung über die Menge des Bakterieneiweißes zu bekommen, haben wir die wie oben behandelten Bakterienkulturen ohne Zusatz 4 Stunden lang zentrifugiert, bis die obere Flüssigkeit ganz klar geworden war. Der Bodensatz wurde einmal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und noch einmal zentrifugiert, schließlich in destilliertem Wasser aufgeschwemmt, in eine Platinschale eingegossen, auf dem Wasserbade abgedampft und bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet; er wog durchschnittlich 0,02 g. In dieser ungefähren Zahl ist natürlich die infolge der Autolyse von Bakterienleiberen befreite Eiweißsubstanz nicht mitberechnet.

Dasselbe Experiment mit Cystin fiel auch negativ aus.

Auf Grund dieser Versuche darf man wohl annehmen, daß das Bakterieneiweiß selbst als solches bei der Schwefelwasserstoffentwicklung in der gewöhnlichen bakteriologischen Untersuchung keine Rolle spielt.

---

[1]) A. Heffter, Über die Wirkung des Schwefels auf Eiweißkörper. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.

Zusammenfassung.

1. Die von uns untersuchten Bakterien entwickeln meist aus Cystin Schwefelwasserstoff, ausgenommen Fluorescenz-, Pyocyaneus- und Staphylokokkenarten.

2. Mercaptanbildung ist bei der Reinkultur der Bakterien mit Cystin nicht nachzuweisen.

3. Staphylokokkenarten verhalten sich gegenüber Cystin ganz anders als gegenüber Schwefel, aus dem sie Schwefelwasserstoff zu entwickeln vermögen. Ganz in derselben Weise verhält sich auch Eiereiweiß.

4. Bakterieneiweiß selbst spielt bei der Schwefelwasserstoffentwicklung keine Rolle.

5. Aus Taurin vermögen Bakterien keinen Schwefelwasserstoff zu entwickeln, bekanntlich auch nicht aus Sulfaten.

Eine biologische Nachweismethode des Morphins.

Von

Otto Herrmann.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.)

(Eingegangen am 3. Februar 1912.)

Mit 1 Tafel.

Zum Nachweis von Pflanzengiften, namentlich in forensischen Fällen, können chemische und biologische Methoden herangezogen werden. Der chemische Nachweis, der in erster Linie zu versuchen ist, erfordert, um exakte Resultate zu liefern, eine möglichste Reindarstellung der betreffenden Substanz, auch muß davon ein bestimmtes, keineswegs geringes Minimum vorhanden sein.

In den Fällen aber, die den forensischen Chemiker beschäftigen, handelt es sich oft nur um Spuren des Giftes, die mit großen Mengen anderer Substanzen vermengt sind. Eine Reindarstellung ist dabei häufig ausgeschlossen. In diesem Falle werden aber die chemischen Proben, die ja meist auf rasch veränderlichen Farbenreaktionen beruhen, unsicher oder versagen ganz.

Dazu kommt, daß gewisse bei Leichenfäulnis sich bildende Alkaloide (Ptomaine) ähnliche Reaktionen aufweisen und so Verwechslungen herbeiführen können.

Bei biologischen Proben ist dagegen eine weitgehende Reindarstellung der Substanz in der Regel nicht erforderlich, auch genügen viel geringere Mengen als zum chemischen Nachweis, es kann mit einem Minimum der Substanz ein Maximum der Wirkung erzielt werden. Ferner bleibt bei zerstörenden Einflüssen die biologische Wirksamkeit eines Giftes viel länger erhalten als die chemische, so daß die biologische Probe noch positiv ausfällt, wenn andere bereits versagen.

Freilich muß bei biologischen Methoden immer mit Ungenauigkeiten und Fehlschlägen gerechnet werden. Ein exakter Beweis ist daher mittels der biologischen Methode allein nur in den seltensten Fällen möglich. Dagegen kann sie zur Entscheidung anamnestischer und chemischer Wahrscheinlichkeiten von Wert sein und eine Beweiskette schließen.

Typische biologische Proben auf Pflanzengifte sind bereits in größerer Anzahl vorhanden[1]). Beim Morphin, das forensisch eine gewisse Bedeutung besitzt und zu den chemisch am schwersten nachweisbaren Alkaloiden gehört, war man bisher auf chemische Methoden angewiesen, die aber aus den angeführten Gründen nicht immer genaue Resultate liefern konnten. Eine sichere biologische Reaktion auf Morphin war nicht bekannt. Von den gewöhnlichen Versuchstieren zeigt der Frosch keine typischen Erscheinungen, die Katze solche nur bei Dosen, die forensisch nur selten zu Gebote stehen.

Eine neue Nachweismethode des Morphins auf biologischem Wege gründet sich auf Beobachtungen an Mäusen, die Prof. W. Straub gelegentlich machte, und deren experimentelle Ausarbeitung mir übertragen wurde. Injiziert man einer weißen Maus eine Lösung von salzsaurem Morphin unter die Rückenhaut, so zeigt sich regelmäßig nach Ablauf einiger Minuten eine Reihe von Erscheinungen. Der Rücken nimmt eine lordotische Krümmung an, es treten leichte spastische Paresen in den Hinterbeinen auf, so daß die Beine in stärkerer Streckstellung als gewöhnlich gehalten werden und der Gang des Tieres erschwert erscheint, der Schwanz beginnt sich in S-förmiger Krümmung aufzurichten, bis er sich schließlich über den Rücken des Tieres legt, so daß sich die Spitze über den Ohren befindet.

Das ganze Verhalten der Maus macht den Eindruck einer gesteigerten Unruhe und Reflexerregbarkeit, so daß sie auf leise Geräusche, besonders auf den akustischen Reiz hoher Klänge erschreckt in die Höhe springt.

Am auffallendsten und regelmäßigsten zeigt sich die Stellung des Schwanzes[2]). Es handelt sich dabei offenbar um

---

[1]) H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biolog. Wege. 1911.

[2]) Vgl. eine ähnliche Beobachtung an Ratten bei Rübsamen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmkol. 59, 234.

eine Art katatonischen Zustand, da er durch Muskelbewegung des Tieres, Herumlaufen usw. verstärkt wird. Es empfiehlt sich, die Tiere unter Glasglocken auf Holzteller zu setzen und durch Anklopfen mit einem Glasstab aufzuschrecken.

Die geschilderte Stellung läßt sich minuten- bis stundenlang beobachten. Sie bleibt nicht immer maximal bestehen, sondern tritt von Zeit zu Zeit verstärkt auf, namentlich auf leichte äußere Reize.

Die Applikation der Morphinlösung geschieht am besten durch Injektion unter die Rückenhaut bei Mäusen von 16 bis 20 g Gewicht. Einspritzung unter die Bauch- und Schenkelhaut ergab weniger genaue Resultate. Kleine Mäuse von etwa 5 g lieferten unsichere Ergebnisse, während sie zum Nachweis kleinster Strychninmengen bekanntlich besonders geeignet sind.

Wenn nun diese Reaktion für Morphin als charakteristisch gelten soll, ist der Nachweis erforderlich, daß sie stets bei Morphin in den verschiedensten Dosen auftritt, dagegen bei anderen Substanzen nicht oder nur in deutlich verschiedener Weise, d. h. daß sie spezifisch ist.

Zunächst wäre daran zu denken, daß die Erscheinungen allein durch den Reiz der injizierten Flüssigkeit hervorgerufen würden. Injektionen von Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung verlaufen aber vollständig negativ. Dagegen ließ sich nach Injektion einer schwachen Weinsäurelösung (die bekanntlich im forensischen Morphinnachweis verwendet wird) eine kurzdauernde Reaktion beobachten. Sie trat nicht auf, nachdem die Weinsäure neutralisiert worden war. Es müssen also alle Lösungen neutral oder schwach alkalisch injiziert werden.

Um die Wirkung des Morphins zu prüfen, wurde salzsaures Morphin in wässeriger Lösung injiziert und der Eintritt und Verlauf der Reaktion beobachtet.

In beifolgender Tabelle I, die Durchschnittswerte aus mehreren Beobachtungen zeigt und zugleich für die folgenden Beobachtungen und Versuche als Grundlage dient, sind Größe und Wirkung der verschiedenen Morphindosen mitgeteilt. Als Maximum ist dabei die Zeit angegeben, während der die Erscheinungen, namentlich die Schwanzstellung, sich dauernd im Maximum zeigten oder auf geringen Reiz sofort wiederkehrten. Natürlich sind alle Zeitangaben nur Näherungswerte, da die Reaktion allmählich abklingt.

Tabelle I.

Salzsaures Morphin.

Lösung	Gehalt an Morphin mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Std.	Dauer der Reaktion Std.
1,5 ccm 1 %	15	4	5	—	—
1,0 „ 1 %	10	3	4	—	—
0,5 „ 1 %	5	2	5	$4^1/_2$	über 20
0,25 „ 1 %	2,5	2—3	6	$4^1/_2$	„ 7
0,25 „ 0,5 %	1,25	6	8	4	„ 6
0,1 „ 1 %	1	5	7	$3^1/_2$	„ 5
0,25 „ 0,25 %	0,625	7	9	4	„ 5—6
0,5 „ 0,1 %	0,5	10	12	3	4
0,25 „ 0,125 %	0,3	6	11	$2^1/_2$	4
0,2 „ 0,1 %	0,2	4	10	$2^1/_2$	$3^1/_2$
0,25 „ 0,0625 %	0,16	5	15	$1^1/_2$	4
0,1 „ 0,1 %	0,1	6	12	2	4
0,25 „ 0,03 %	0,08	8	12	2	$3^1/_2$
0,5 „ 0,01 %	0,05	7	13	2	3
0,25 „ 0,016 %	0,04	4	10	$1^1/_2$	2
0,2 „ 0,01 %	0,02	13	20	1	$1^1/_2$
0,1 „ 0,01 %	0,01	12	25	30—45 Min.	1—2
0,1 „ 0,005 %	0,005	15	—	—	45 Min.

Die Beobachtungen erstrecken sich auf Dosen von 15 mg bis herab zu 0,005 mg. Bei tödlichen Dosen dauerte die maximale Reaktion nur kurze Zeit, d. h. bis zum Auftreten der Lähmungen, bei 0,005 mg blieb eine maximale Reaktion aus. 0,01 mg kann als untere Grenze für maximale Reaktion betrachtet werden.

Der Beginn der Reaktion erfolgt nach 2 bis 15 Min. Im allgemeinen scheint die Reaktion nach größeren Dosen eher aufzutreten als nach geringeren. Ein bestimmter Zusammenhang besteht aber nicht. Ebensowenig läßt sich ein solcher finden zwischen der injizierten Menge und der Frist bis zum Eintritt des Maximums.

Dagegen besteht offenbar eine direkte Beziehung zwischen der Dauer der Reaktion und der injizierten Menge Morphin. Die Reaktion dauert bei 5 mg etwa 20 Stunden und sinkt ziemlich gleichmäßig mit der Dosis auf 45 Min. bei 0,005 mg.

Das gleiche läßt sich konstatieren bei der Dauer ihres Maximums, die bei 5 mg $4^1/_2$ Stunden beträgt und von da auf 30 bis 45 Minuten bei 0,01 mg sinkt, während bei 0,005 kein Maximum mehr auftritt.

Da wiederholte Vergleichsversuche die nämliche Erscheinung zeigten und auch ähnliche Werte ergaben, kann aus der Dauer

der Reaktion und ihres Maximums annähernd auf die Menge des injizierten Morphins geschlossen werden.

Diese quantitative Bestimmung läßt sich noch genauer gestalten durch Berücksichtigung des Grenzwertes von 0,01 mg. Tritt bei wiederholter Verdünnung der Lösung schließlich noch eine kurze maximale Reaktion auf, während die folgende Verdünnung keine mehr erzielt, so wird die erstere einem Gehalt von ungefähr 0,01 mg entsprechen. Auf diese Weise gelang es, den Gehalt unbekannter Morphinlösungen annähernd richtig zu bestimmen.

Ausnahmen kommen natürlich vor, und man wird sich nie mit nur einem Versuch begnügen können. Versuche, die mit Mäusen einer anderen Aufzucht vorgenommen wurden, ergaben als Grenzwert regelmäßig 0,02 mg. Man wird daher am besten erst über den Grenzwert sich vergewissern und zu Vergleichsversuchen nur Tiere derselben Aufzucht benützen.

Es war ferner von Interesse festzustellen, ob bei mehrmals wiederholter Injektion der gleichen Morphinmenge eine Angewöhnung an Morphin und damit eine Abnahme der Reaktion eintreten würde. Dies war nicht der Fall. Eine an mehreren Tieren täglich ausgeführte Injektion der gleichen Menge ergab im Verlauf eines Monats fast immer die gleichen Resultate.

Nachdem auf diese Weise die Reaktion für Morphin festgestellt war, handelte es sich darum, die Wirkung anderer, vor allem ähnlich wirkender Substanzen zu beobachten und Unterschiede festzustellen. In Betracht kamen vor allem die andern natürlichen Opiumalkaloide und die technischen Substitutionsprodukte des Morphins in Gestalt ihrer leicht löslichen neutralen Salze.

Es ergaben sich folgende Resultate:

Tabelle II.

Salzsaures Papaverin.

Lösung	Gehalt an Papaverin mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Min.	Dauer der Reaktion Std.
0,2 ccm 0,1%	0,2	6	12	30	ca. $1^1/_2$
0,1 „ 0,1%	0,1	10	15	15	„ 1
0,1 „ 0,05%	0,05	—	—	—	—

Dosen von 0,1 mg hatten eine etwa einstündige Reaktion zur Folge. Geringere Gaben waren ohne Wirkung.

Salzsaures Narkotin hatte bei 5 mg nur einmal eine einstündige Wirkung; die gleiche Dosis hatte sonst keinen Erfolg, ebensowenig 1 und 10 mg.

Ganz anders gestalteten sich die Ergebnisse, wenn Narkotin kombiniert mit Morphin gegeben wurde in Gestalt des **mekonsauren Morphin-Narkotins.**

Tabelle III.
Mekonsaures Morphin-Narkotin.

Lösung	Gehalt an Morphin mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Std.	Dauer der Reaktion Std.
0,5 ccm 0,2%	1	9	12	3	5
0,2 „ 0,1%	0,2	7	10	2	4
0,1 „ 0,1%	0,1	7	23	2	4
0,5 „ 0,01%	0,05	10	15	1	3½
0,1 „ 0,01%	0,01	10	13	1	3
0,5 „ 0,001%	0,005	14	19	ca. 20 Min.	2
0,25 „ 0,001%	0,0025	21	25	„ 20 „	2
0,1 „ 0,001%	0,001	—	—	—	—

Hier ist die Grenze, bei der noch maximale Reaktion auftritt, 0,0025 mg, d. h. der 4. Teil des Grenzwertes von Morphin. Dosen zwischen 0,0025 mg und 0,05 mg ergaben eine Reaktion, die der der 1½ bis 2 fachen Gabe reinen Morphins entsprach. Diese Tatsache stimmt mit Beobachtungen von Prof. **Straub** überein, wonach die Kombination Morphin-Narkotin wirksamer ist als jede der beiden Komponenten allein.

Salzsaures Narcein erzielte in Dosen von 0,25 und 0,125 mg eine kurze, nur wenige Minuten dauernde Reaktion: 0,5 mg blieb ohne Wirkung.

Salzsaures Thebain ergab bei 1 mg eine Reaktion von 1 Stunde, 0,5 war wirkungslos.

Tabelle IV.
Phosphorsaures Codein (Methylmorphin).

Lösung	Gehalt an Codein mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Std.	Dauer der Reaktion Std.
0,2 ccm 1%	2	12	15	1	3
0,1 „ 1%	1	10	13	1	3
0,5 „ 0,1%	0,5	10	12	5 Min.	2
0,2 „ 0,1%	0,2	10	20	ca. 30 „	2
0,1 „ 0,1%	0,1	29	32	„ 10 „	1
0,5 „ 0,01%	0,05	10	—	—	45 Min.

Codein erzielt mit derselben Regelmäßigkeit die gleiche Reaktion wie Morphin, aber erst in der 10fachen Dosis.

Tabelle V.
Salzsaures Dionin (Äthylmorphin).

Lösung	Gehalt an Dionin mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Min.	Dauer der Reaktion Std.
0,1 ccm 1 %	1	9	11	ca. 10	2
0,2 „ 1 %	2	6	—	—	1½

Dosen von 0,5 und 0,1 mg blieben ohne Wirkung.

Tabelle VI.
Salzsaures Heroin (Diacetylmorphin).

Lösung	Gehalt an Heroin mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Std.	Dauer der Reaktion Std.
0,2 ccm 1 %	2	4	4	4	über 10
0,1 „ 1 %	1	1	7	2	ca. 4
0,5 „ 0,1 %	0,5	2	4	1½	„ 4
0,1 „ 0,1 %	0,1	1	3	1	„ 4
0,5 „ 0,01 %	0,05	2	5	45 Min.	„ 2
0,2 „ 0,01 %	0,02	3	9	15 „	1½
0,1 „ 0,01 %	0,01	8	14	ca. 20 „	1
0,5 „ 0,001 %	0,005	4	8	„ 30 „	über 1

Die Wirkung ist im allgemeinen der des Morphins gleich. Die Grenze liegt etwas tiefer, indem 0,005 mg maximale Reaktion erzielt.

Tabelle VII.
Salzsaures Apomorphin.

Lösung	Gehalt an Apomorphin mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Min.	Dauer der Reaktion Std.
0,2 ccm 1 %	2	Exitus			
0,1 „ 1 %	1	5	10	ca. 20	1
0,5 „ 0,1 %	0,5	4	2	„ 15	¾
0,2 „ 0,1 %	0,2	3	4		1½
0,1 „ 0,1 %	0,1	4	—	—	1½

Eine Reaktion läßt sich nur erzielen zwischen 1 mg und 0,1 mg. Ihre Dauer entspricht etwa der von 0,01 bis 0,02 mg Morphin.

Von anderen Alkaloiden, bei denen ähnliche Motilitätsstörungen zu erwarten waren, wurden zum Zweck einer Differentialdiagnose untersucht: Nicotin, Strychnin und Atropin.

Tabelle VIII.

Salzsaures Nicotin.

Lösung	Gehalt an Nicotin mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Min.	Dauer der Reaktion Std.
1,0 ccm 1‰	1,0	17	30	5	2
0,5 „ 1‰	0,5	4	9	10	2
0,2 „ 1‰	0,2	26	36	20	1
0,1 „ 1‰	0,1	15	17	10	1/2

Diese Substanz wurde untersucht, weil bekanntlich Nicotin an Fröschen katatonische Erscheinungen macht. Die Reaktion war etwa 50 mal so schwach als die des Morphins. Dabei zeigte sich ein anderes Vergiftungsbild. Die Krümmung des Schwanzes trat zwar ebenso auf, aber zugleich mit einer vollständigen Lähmung der Hinterbeine, so daß die Tiere sich nicht bewegen konnten.

Salpetersaures Strychnin verursachte noch in Dosen von 0,03 mg tödlichen Tetanus. Bei kleineren Dosen ließ sich keine dem Morphin ähnliche Reaktion beobachten.

Schwefelsaures Atropin hatte gar keine Wirkung.

Von diesen drei letzten Alkaloiden kommt differentialdiagnostisch allein Nicotin in Frage. Es läßt sich aber an der Größe der Dosis erkennen, das Vergiftungsbild ist ein anderes, auch steht noch die biologische Reaktion am Frosch zur Verfügung[1]).

Von den übrigen können Papaverin, Narkotin, Narcein, Thebain und Dionin ebenfalls ausgeschieden werden, denn die Reaktion tritt bei ihnen ganz unregelmäßig und dann nur bei großen Dosen auf, so daß eine Verwechslung mit Morphin nicht zu erwarten ist.

Eine regelmäßige Reaktion, deren Dauer also wie bei Morphin mit der Dosis abnimmt, zeigen Codein, Apomorphin und Heroin. Bei den beiden ersteren entsprach sie der des 10. Teiles Morphin, dementsprechend war 0,1 mg die Grenze.

[1]) H. Fühner, a. a. O. S. 48.

Heroin ist unter den aufgezählten Substanzen die einzige, die die gleiche oder noch stärkere Wirkung wie Morphin besitzt. Wo Heroin anamnestisch ausgeschlossen werden kann, und das wird häufig der Fall sein, kann die Reaktion als besonders charakteristisch für Morphin angesehen werden.

Immerhin möchte ich es nicht ausschließen, daß bei Prüfung weiterer Alkaloide sich ähnliche Wirkungen an der weißen Maus werden finden lassen.

Bei den bisherigen Versuchen mit Morphin wurden stets Lösungen des reinen salzsauren Salzes verwendet, einer Form, bei der natürlich auch der chemische Nachweis, besonders die Farbreaktion, gelingen würde. Von einer praktischen Bedeutung der Reaktion konnte aber erst gesprochen werden, wenn mit ihrer Hilfe sich das Morphin in Lösungen nachweisen ließ, in denen es nicht rein, sondern mit anderen, vor allem pflanzlichen und tierischen Substanzen vorhanden war.

Daraufhin wurden die im folgenden mitzuteilenden Versuche angestellt.

Zum ersten Versuch diente eine wässerige Lösung des offizinellen Opiumextraktes. Sie ergab folgende Resultate:

Tabelle IX.
Extr. Opii.

Menge ccm	Verdünnung	Extr. Op.	Angebl. Morphin-Gehalt mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Max. Min.	Dauer des Max. Std.	Dauer der Reaktion Std.
0,1	1:20	0,005 g	1,0	6	10	über 6	über 7
0,1	"	0,005 "	1,0	6	15	" 4	ca. 6
0,05	"	0,0025 "	0,5	9	15	6	8
0,25	1:200	1,25 mg	0,25	10	18	$3^1/_2$	ca. 5
0,1	"	0,5 "	0,1	12	16	1	4
0,5	1:2000	0,25 "	0,05	9	16	$2^1/_2$	6
0,25	"	0,125 "	0,025	17	29	1	3
0,1	"	0,05 "	0,01	12	18	ca. $^1/_2$	3
0,5	1:20000	0,025 "	0,005	20	—	—	2

Die letzte Reaktion trat bei 0,025 mg Extr. Op. ein, d. h. entsprechend 0,005 mg Morphin. Nach der Reaktion betrug der Morphingehalt 20⁰/₀, der tatsächlich derjenige des verwendeten offizinellen Opiumextraktes ist.

Ein weiterer Versuch erfolgte mit einer Lösung von Rauchopium (Tschandu) der holländischen Opiumregie in Batavia, dessen Morphingehalt nicht festgestellt war.

Tabelle X.
Tschandu.

Lösung	Trocken-substanz mg	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Max. Min.	Dauer des Max. Std.	Dauer der Reaktion Std.
0,25 ccm 1%	2,0	8	13	4	über 4
0,1 „ 1%	0,8	9	10	über 1	„ 2
0,1 „ 1%	0,8	4	11	1	„ 2
0,05 „ 1%	0,4	13	17	1	$1^1/_2$
0,25 „ 0,1%	0,2	25	35	20 Min.	über 1
0,1 „ 0,1%	0,08	10	—	—	$^1/_2$

Die Menge von 0,2 mg Trockensubstanz, bei der noch maximale Reaktion auftrat, dürfte etwa 0,01 mg Morphin entsprechen.

Schließlich wurde die Methode auch zum Nachweis des Morphins im Rauch des verrauchten Tschandu mit Erfolg verwendet, worüber indessen von anderer Seite ausführlich berichtet werden soll.

Zur Erprobung des frischen Materials auf Morphingehalt diente der Milchsaft verschiedener Mohnarten, der wie bei der Opiumgewinnung in Kleinasien durch Einschneiden und Ritzen der Kapseln und Stengel gewonnen, dann 12 Stunden mit der 100fachen Gewichtsmenge Wasser extrahiert und injiziert wurde.

Bei Papaver orientale trat keine Reaktion auf, nach Injektion von $^1/_2$ und 1 ccm starben die Tiere bald.

Ein Extrakt mit verdünnter Salzsäure aus den in Reifung begriffenen Samen derselben Gattung hatte keine Wirkung.

Ebenso ergab der Saft von Papaver Rhoeas kein Resultat.

Dagegen lieferte der Saft von Papaver bracteatum im Stadium der Samenreifung folgende Ergebnisse:

Tabelle XI.
Papaver bracteat.

Lösung ccm	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums	Dauer des Maximums Min.	Dauer der Reaktion Std.
0,2	30	—	—	$1^1/_2$
0,1	36	1 Std. 10 Min.	10	$1^1/_2$

Bei 0,4 ccm erfolgte auch hier der Tod unter Krämpfen.

Papaver somniferum ergab zur Zeit der Blüte:

Tabelle XII.
Papaver somnifer. I.

Lösung ccm	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Min.	Dauer der Reaktion Std.
0,5	20	45	?	ca. 1
0,5	20	40	30	„ 3 1/2
0,5	15	22	15	1 1/2
0,5	16	21	10	1
0,25	30	38	30	1 1/2

Zur Zeit der Samenreifung:

Tabelle XIII.
Papaver somnifer. II.

Lösung ccm	Beginn der Reaktion Min.	Beginn des Maximums Min.	Dauer des Maximums Min.	Dauer der Reaktion Std.
1,0		Exitus		
0,5	7	10	?	1
0,2	15	26	30	2 1/2
0,1	10	15	20	2

Von dieser Mohnsorte dürfte etwa 1 ccm des Extraktes 0,03 bis 0,04 mg Morphin entsprechen [1]).

Von den Mohnsorten sind demnach morphinhaltig die Säfte von Papaver bracteatum und somniferum,

wirksam, aber nicht morphinhaltig, der Saft von Papaver orientale,

völlig unwirksam der Saft von Papaver Rhoeas [2]).

Wenn endlich der Reaktion eine wirkliche Bedeutung für forensische Zwecke zukommen sollte, mußte geprüft werden, ob und wieweit sich Morphin in tierischen Substanzen (Blut, Harn, Organe) auf biologischem Wege nachweisen ließ.

Um zur Injektion geeignete Lösungen zu erhalten, verfuhr ich in folgender Weise:

---

[1]) Vgl. dazu Thoms, Arbeiten a. d. pharmazeut. Inst. d. Univ. Berlin, 1908.

[2]) Vgl. Dragendorff, Die Giftpflanzen, S. 250.

Blut a) unverändert,
wurde in Hirudinlösung aufgefangen und injiziert oder es wurde das durch Stehenlassen oder Zentrifugieren gewonnene Serum dazu benützt;

b) mit Vorreinigung nach Stas-Dragendorff:

Nach etwa 1stündiger Extraktion in der 3 bis 4fachen Menge absoluten Alkohols, der mit Weinsäure angesäuert war, wurde das Extrakt auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, mit der gleichen Menge Wasser, wie ursprünglich Blut vorhanden war, aufgenommen, die Lösung filtriert, mit Natr. carbon. neutralisiert und in Mengen von $^1/_2$ bis 1 ccm injiziert.

Statt des Blutes kann auch das Serum allein extrahiert werden.

Keinen Erfolg hatte ein anderes Verfahren:

Extraktion des mit NH_3 alkalisch gemachten Serums durch alkoholhaltigen Äther, Verjagen des Extraktionsmittels, Lösung des Rückstandes in saurem Wasser und Injektion der wieder neutralisierten Flüssigkeit.

Eine Extraktion des vom Serum getrennten Cruor lieferte kein Resultat. Dies würde mit der Annahme übereinstimmen, daß das Morphin, wenn überhaupt, sich nur im Serum vorfindet[1]).

Harn wurde zuerst zur Trockne eingedampft, dann mit weinsaurem Alkohol versetzt und wie Blut weiterbehandelt.

Organe (Leber, Gehirn, Magen) wurden in kleine Stücke zerschnitten, im Mörser zu Brei zerrieben, mit 100 bis 200 ccm weinsauren Alkohols versetzt und einige Tage digeriert. Dann folgte dieselbe Behandlung wie bei Blut.

Diese Methode der Morphinausscheidung aus Organen lieferte mir bessere Resultate als das Aufschließen mit angesäuertem Wasser nach Marquis, das ich wiederholt versuchte[2]).

Zunächst setzte ich eine bestimmte Morphinmenge dem frisch dem Tierkörper entnommenen Blut oder Organ zu und suchte festzustellen, wieviel sich davon auf biologischem Wege nachweisen ließ.

---

[1]) Cloëtta, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 50, 459.

[2]) Marquis, Über den Verbleib des Morphins im tierischen Organismus. Diss. Dorpat 1896, S. 17

Blut wurde in Mengen von 5 bis 10 ccm der Carotis eines Kaninchens entnommen, mit etwas Hirudinlösung vermischt und dann Morphin in Dosen von 1 bis 0,1 mg beigefügt. Wurde das Blut nun sofort injiziert, so trat maximale Reaktion noch bei einer Verdünnung ein, die 0,01 mg Morphin entsprach, wenn alles erhalten geblieben war. Es bestanden also die gleichen Verhältnisse wie bei einer reinen Morphinlösung (Tab. I), d. h. es war keine Veränderung des Morphins eingetreten. Dasselbe war der Fall, wenn das Morphin dem Serum zugesetzt wurde.

Wenn dagegen die Mischung längere Zeit (1 bis 10 Std.) im Brutschrank digeriert wurde, so betrug die untere Grenze, bei der noch Reaktion eintrat, im besten Falle 0,025 mg, oft auch 0,05 mg der ursprünglichen Menge, d. h. es mußte von diesen kleinen Dosen $^1/_2$ bis $^3/_4$ zerstört sein und es konnten nur 20 bis 40% wiedergefunden werden.

Dies würde also besagen, daß im Blute eine teilweise Veränderung des Morphins stattfindet, so daß es nicht mehr die charakteristische Wirkung äußert[1]).

Um das Eintreten und den Verlauf dieser Veränderung festzustellen, versetzte ich 5 ccm frischen Blutes mit 1 mg Morphin und injizierte in Abständen von 10 zu 10 Minuten je 1 ccm einem Tiere. Es trat zwar Reaktion ein, doch war eine gleichmäßige Abnahme mit dem zunehmenden Zeitintervall nicht deutlich zu erkennen, was mit der Ungenauigkeit der biologischen Methode zu erklären ist.

Der gleiche Versuch mit defibriniertem, mehrere Tage altem Blute wiederholt, lieferte aber eine Reaktion, die bei allen Tieren etwa doppelt so lange dauerte wie im vorhergehenden Falle. Es scheint also frisches Blut auf Morphin stärker verändernd einzuwirken als altes.

Organen (Leber, Hirn, Magen), die dem noch warmen Tierkörper entnommen und zu Brei zerrieben waren, setzte ich Dosen von 1 bis 0,1 mg Morphin pro Gramm zu, digerierte etwa 1 Stunde im Brutschrank und behandelte sie dann in der oben angegebenen Weise mit weinsaurem Alkohol.

---

[1]) Vgl. den entgegengesetzten Befund bei Cloëtta (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 50, 460). Dabei wurde aber eine viel größere Dosis (0,1 g Morph. mur.) zu 20 ccm Blut hinzugesetzt.

Eine Reihe von Versuchen ergab die Grenze der Nachweisbarkeit

bei der Leber bei etwa 0,025 bis 0,05 mg,
„ dem Magen „ „ 0,05 mg,
„ „ Gehirn „ „ 0,1 „

Im Gehirn findet also auch bei diesen medizinal kleinen Dosen die stärkste Veränderung des Morphins statt, was ganz mit den Ergebnissen anderer übereinstimmt[1]).

Somit war es möglich, das Morphin in tierischen Substanzen, wenn auch nur zum Teil, wiederzufinden.

Um nun einen Einblick in die Verteilung und das Schicksal des Morphins im lebenden Tiere zu gewinnen, erhielten Kaninchen von 1300 bis 2000 g Gewicht intravenös je 50 mg Morphin (was für Kaninchen noch medizinal ist) und wurden 5 bis 50 Minuten danach getötet und Blut und Organe geprüft.

Tabelle XIV.
Prozent der positiven Reaktionen nach intravenöser Injektion von 25 mg salzs. Morphin.
Zahl der Tiere: 18.

Entnahme nach Min.	Alkohol. Blutextrakt	Serum	Leber	Gehirn	Magen	Harn
5	50	66	50	33	75	—
7	50	40	—	—	—	—
10	35	33	—	—	—	—
15	40	100	50	50	0	—
30	40	50	—	—	—	—
45	25	20	0	0	0	100
50	0	0	50	33	100	—

Zu dieser Tabelle ist folgendes zu bemerken:

Die einzelnen Extraktproben wurden in Parallelbestimmungen an möglichst vielen Tieren geprüft, die jedoch nicht alle gleichmäßig darauf reagierten. Die Tabelle zeigt die Prozentzahl der positiven Reaktionen, die nach Intensität meist Grenzwerte darstellen.

Diese Unterschiede können zum Teil an der verschiedenen Fähigkeit der einzelnen Kaninchen liegen, das Morphin zu zersetzen, müssen aber wohl hauptsächlich bei den Meßtieren

[1]) Cloëtta, a. a. O., findet bei Gehirn 56 bis 66%; bei Leber 70 bis 81% wieder.

(Mäusen) gesucht werden, die aus dem Blute und den vorgereinigten, also immer noch unreinen Extrakten mit ungleicher Ausbeute resorbieren, was natürlich bei den angewandten Minimummengen maximale Differenzen ergeben muß.

Deshalb wird der Beweiswert der positiven Ergebnisse durch die negativen des Parallelversuchs keineswegs aufgehoben.

Nach Verteilung und Wirkung ist das Resultat dieser Versuche folgendes:

Das Morphin verschwindet im Körper in kürzester Zeit zum größten Teil, von einer einverleibten medizinalen Dosis verbleibt nur ein ganz geringer Prozentsatz als wirksamer Anteil, denn im besten Fall fanden sich schätzungsweise 12°/₀ wieder[1]).

Ähnliche wechselnde Resultate ergaben sich auch in zwei Fällen nach subcutaner Injektion von je 100 mg.

In der gleichen Weise wie das Blut wurde morphinhaltiger Mageninhalt analysiert. Das Ergebnis war bei 40°/₀ der Proben positiv, d. h. auch unter diesen sehr ungünstigen Bedingungen war das Morphin auf biologischem Wege nachweisbar.

Endlich gelang es sogar bei Gelegenheit von Versuchen mit Opiumrauchen aus dem Blute der Versuchstiere eine Reaktion zu erhalten: Kaninchen wurden, während sie Opiumrauch einatmeten, in Abständen von 10 Minuten Blutproben entnommen. Das hieraus erhaltene Serum ergab in der Mehrzahl der Fälle positive Reaktion, und zwar um so stärker, je länger das Einatmen bei Entnahme der betreffenden Probe gedauert hatte.

Das Resultat dieser Versuche in forensischer Hinsicht dürfte darin zu erblicken sein, daß prinzipiell mit der biologischen Methode im Serum und in den Organen Morphin nachzuweisen ist. Ihr Vorzug besteht in dem Wegfall umständlicher Reinigungsverfahren. Zur endgültigen Entscheidung der Frage aber, ob die biologische Methode auch in solchen Fällen noch positiv ist, in denen die chemische völlig versagt, möchte ich bei der Unsicherheit des Tierexperiments überhaupt meine Resultate noch nicht verwerten.

Überblickt man das Gesamtergebnis der Untersuchung, so ist es kurz zusammengefaßt folgendes:

---

[1]) Cloëtta 15 bis 39°/₀, Totze (Chem.-Zeitg. 1903, Nr. 101) 13 bis 24°/₀.

1. In reinen Morphinlösungen ist die Spezifizität der Reaktion hinreichend, denn differentialdiagnostisch kommt eigentlich nichts in Betracht, was nicht auf anderem Wege ausgeschlossen werden könnte. Die Reaktion besitzt aber nicht die quantitative Genauigkeit einer chemischen Reaktion mit reiner Substanz.

2. Forensisch hat die Reaktion allein nicht die genügende Beweiskraft; doch kann sie als orientierende Vorprobe oder zur Sicherung einer chemischen Wahrscheinlichkeit Verwendung finden. Ihre praktische Verwertbarkeit liegt hauptsächlich darin, daß das übliche Stas-Dragendorffsche Verfahren der Isolierung nur bis zum ersten Stadium der Abtrennung der gröbsten Verunreinigungen durchgeführt zu werden braucht, während die später mit besonderem Materialverluste verbundenen Ausschüttelungen entbehrlich sind.

3. Die Reaktion besitzt hinreichende Genauigkeit, um einige interessante Feststellungen zur Pharmakologie und Pharmakognosie des Morphins zu ermöglichen.

Literatur.

1. Cloëtta, Über das Verhalten des Morphins im Organismus und die Ursachen der Angewöhnung an dasselbe. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 50, 453.

2. Dragendorff, Die Heilpflanzen. Stuttgart 1898.

3. Faust, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 44, 217.

4. H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin-Wien 1911.

5. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1906.

6. Landsberg, Untersuchungen über das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. 23, 413, 1880.

7. Marquis, Über den Verbleib des Morphins im tierischen Organismus. Diss. Dorpat 1896.

8. Rübsamen, Experimentelle Untersuchung über die Gewöhnung an Morphin. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 59, 227.

9. Tauber, Über das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 27, 336.

10. Thoms, Arbeiten a. d. pharmazeut. Institut d. Univ. Berlin, 1908.

11. Totze, Einige Versuche über den Verbleib des Morphins im tierischen Organismus. Chem.-Zeitg. 1903, Nr. 101.

Über die Dichtung des Nierenfilters.

Von

Hermann K. Barrenscheen.

(Aus der I. medizinischen Klinik in Wien.)

(Eingegangen am 5. Februar 1912.)

Von einer „Dichtung des Nierenfilters" ist in der Pathologie des Diabetes mellitus wiederholt die Rede. Wie anders sollte man sich das Zurückgehen und das manchmal beobachtete Schwinden der Glucosurie durch komplizierende Nephritis erklären, wie die scheinbaren „Heilungen" eines Diabetes, wie sie im Gefolge von Infektionskrankheiten oder während solcher wiederholt beobachtet wurden. Auch bei der vielumstrittenen Haferkur wurde eine renale Komponente ins Treffen geführt. v. Noorden[1]) selbst läßt drei Möglichkeiten für die Wirkung des Hafers offen. Entweder es handelt sich um eine spezifische (toxische?) Beeinflussung des Kohlenhydratumsatzes in der Leber, oder es zeigt das Haferkohlenhydrat bei seinem Abbau ein anderes Verhalten gegenüber den anderen Kohlenhydraten. Schließlich käme noch eine „Dichtung des Nierenfilters" in Betracht, deren Bedeutung jedoch gegenüber der eingeführten Menge von Kohlenhydrat sicher nicht zu hoch anzuschlagen ist. Auf die Beobachtungen von Noordens, die diese Nierendichtung des Hafers zu beweisen scheinen, soll weiter unten eingegangen werden. Viel mehr als die v. Noordenschen Ansichten bringt auch die Diskussion der Haferwirkung auf dem Kongreß für innere Medizin 1911[2]) nicht. Magnus-Levy (Kongr. f. inn. Med. 1911, l. c.) spricht sich nach seinen Erfahrungen für eine spezifische Wirkung der Haferstärke aus, ebenso Falta, der

[1]) Die Zuckerkrankheit, 5. Aufl. 1910, S. 819.

[2]) Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 19.

namentlich die sonst bei keinem Kohlenhydrat beobachtete Einschränkung der Acidosis hervorhebt. Gegenüber diesen Ansichten steht Blum[1]) auf dem Standpunkte, daß der Haferkur jede spezifische Wirkung abgehe, daß sich mit anderen Stärkearten derselbe Effekt erzielen lasse, der hauptsächlich durch das Fehlen des tierischen Eiweißes bei der Haferkur bedingt sei. Er stützt sich dabei auf experimentelle Arbeiten von Lang und Klotz. Lang[2]) fand bei seinen Versuchen über das Verhalten der einzelnen Stärkearten gegen diastatisches Pankreasferment nicht genügend Anhaltspunkte für eine spezifische Haferwirkung. Auch Klotz leugnet eine spezifische Wirkung des Hafers und sucht die günstigen Erfolge durch eine Umstimmung der Darmflora zu erklären, so daß ein anhepatischer Abbau des Kohlenhydrates über den Weg der Gärungssäure stattfinden solle, eine Anschauung, die bereits von Naunyn hervorgekehrt wurde, der die Darmgärung für die günstige Wirkung der Haferkuren geltend machte. Neben all diesen Anschauungen wurde aber stets auch eine renale Komponente für die Haferwirkung supponiert, ohne daß man einen experimentellen Beweis dafür erbrachte. v. Noorden selbst (l. c.) führt zugunsten der Anschauung, es könnte sich um Dichtung des Nierenfilters handeln, an, daß er bei Hafer trotz Herabgehens der Glucosurie erhöhte Blutzuckerwerte fand. Ferner spricht nach seiner Anschauung auch die Tatsache dafür, daß manche Fälle während der Haferkur zuckerfrei werden, dann aber bei vollkommen kohlenhydratfreier Kost eine mächtige Zuckeranschwemmung erfolgt. Minkowski (Kongr. f. inn. Med. 1911) weist auf die Wasserretention und die Bildung von Ödemen hin, und auch Blum (l. c.) erwähnt bei seinen Fällen ein starkes Absinken der Diurese und Zunahme des Körpergewichtes als Folge von Wasserretention bei Hafer. Das Auftreten von Ödemen — Haferödem — wurde schon von v. Noorden erwähnt, der darin ein toxisches Ödem analog

[1]) Kongr. f. inn. Med. **1911**; ferner Münch. med. Wochenschr. **1911**, Nr. 27.

[2]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **8**, 1. Heft.

[3]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **9**, 3. Heft. Ferner Münch. med. Wochenschr. **1911**, Nr. 51, wo auch die anderen Arbeiten des Autors zitiert sind.

dem Quinckeschen Ödem erblickte, und keiner der späteren Autoren läßt dieses Ödem unerwähnt. Blum sucht es zum Teil durch Veränderung der Nierenfunktion zu erklären, zum Teil führt er es auf die gleichzeitige Darreichung von größeren Mengen von Natriumbicarbonat zurück.

Diese Angaben ließen es wohl gerechtfertigt erscheinen, der Frage der Nierendichtung unter Haferwirkung etwas näher zu treten. Nach unseren heutigen Anschauungen müssen wir an der Niere zwei funktionell verschiedene Apparate unterscheiden, einen vasculären (Glomerulus-) Anteil, dem in erster Linie die Ausscheidung des Wassers und der Krystalloide, soweit dies, entsprechend ihrer Konzentration im Blutserum, durch einfache Filtration möglich ist, zukommt, und einen tubulären Anteil, der in spezifischer Weise sezerniert und den „primären" Harn nicht nur weiter anreichert, sondern auch durch Rückresorption konzentriert. Wie fruchtbar eine solche funktionelle Anschauung auch für die Pathologie der Nierenkrankheiten werden kann, zeigen die schönen Arbeiten von Schlayer und seinen Mitarbeitern. In seiner ersten Arbeit mit Hedinger[1]) konnte Schlayer zeigen, daß wir bei den experimentell erzeugten Nephritiden zwei Gruppen unterscheiden können, die sich scharf gegenüberstehen: Eine tubuläre Form, durch Chrom- und Sublimatvergiftung erzeugt, und eine vasculäre (Glomerulo-) Nephritis, hervorgerufen durch Cantharidin, Arsen und mit gewissen Einschränkungen auch durch das Diphtherietoxin. In konsequenter Anwendung dieser Befunde auch auf die menschliche Pathologie gelangte Schlayer zu dem Ergebnis, daß wir in groben Umrissen auch hier diese beiden Typen wiederfinden, wenn auch — wir haben es bei der Niere ja mit einer anatomischen Einheit zu tun — nicht so rein wie im Experimente. Die vasculäre Form zeichnet sich hauptsächlich durch Störungen der Wasserausscheidung aus, bei der tubulären zeigt sich die Schädigung vor allem in der Ausscheidung der Salze. In dem Bestreben, eine Methode zu finden, die es dem Kliniker erlaubt, mit Leichtigkeit durch die Ausscheidung körperfremder Substanzen von bequemer Nachweisbarkeit festzustellen, ob vorwiegend eine Schädigung des einen oder des anderen Apparates vorliege, entdeckte Schlayer im Milchzucker und Jod

[1]) Deutsches Archiv f. klin. Med. 90, I.

zwei Körper, die gleichsam als Indicatoren für die funktionelle Intaktheit der beiden Systeme in der Niere gelten können. Während der Normale nach intravenöser Injektion von 20 ccm einer 10%igen Milchzuckerlösung (also 2 g Milchzucker) diese in längstens 5 Stunden quantitativ mit dem Harn eliminiert, zeigt sich bei Schädigungen des vasculären Apparates eine Verzögerung der Ausscheidung um 1 bis mehrere Stunden. Analog wird Jod — Schlayer gibt bei seinen Versuchen 0,5 g — vom Normalen in 40 bis längstens 50 Stunden ausgeschieden. Liegt eine Schädigung des tubulären Systems vor, so zieht sich die Ausscheidung über 60 und noch mehr Stunden hin. Betrachten wir nun die Symptome bei der Haferwirkung, die man als renale auffassen kann, so finden wir einmal Retention von Wasser und Auftreten von Ödem, dann Retention von Zucker, eines Krystalloids, Tatsachen, die für eine Wirkung des Hafers auf den Gefäßapparat der Niere sprechen. Für eine solche vasculäre Wirkung kann man wohl auch folgende Beobachtungen verwerten, die v. Noorden[1]) bei Besprechung des Haferödems anführt. Es ist dies das Auftreten von Ödem namentlich bei älteren Leuten, ferner die Begünstigung des Haferödems durch komplizierende Nyphritis. Endlich spricht auch der günstige Einfluß des Theocins beim Haferödem für eine Gefäßbeteiligung, denn der Angriffspunkt des Theocin als Diureticum liegt ja in den Nierengefaßen selbst.

Unsere Versuche wurden an Patienten der Klinik angestellt, bei denen die fortlaufende klinische Untersuchung keinerlei Störungen der Nierenfunktion erkennen ließ. Sämtliche Patienten, die bei gewöhnlicher Spitalskost gehalten wurden, erhielten 20 ccm der 10%igen Milchzuckerlösung intravenös in die Cubitalvene. Dabei wurden alle Fälle ausgeschaltet, bei denen der Verdacht bestehen konnte, daß ein Teil der Injektionsflüssigkeit neben die Vene gelangt sein könnte. Vor der Injektion wurde der Harn auf Albumen und Zucker untersucht, sodann der Harn stündlich gesammelt und fortlaufend mittels Nylanderschem Reagens auf Zucker bis zum Verschwinden der Reaktion untersucht. An den zwei nächstfolgenden Tagen erhielten die Patienten je 250 g Hafer (als Hohenlohesche

[1]) Die Zuckerkrankheit 1910, S. 316, 5. Aufl.

Haferflocken) mit 250 g Butter. Am dritten Tage, bei nunmehr wieder gewöhnlicher, gemischter Kost, wurde die intravenöse Milchzuckerinjektion wiederholt. Das Alter der untersuchten Fälle schwankte zwischen 16 und 40 Jahren, nur eine Frau (Fall 3, Tabelle I) war über 60 Jahre alt. Die Resultate der Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle I.

Nr. und Diagnose	Auschei-dungszeit vor Hafer in Stunden	Ausschei-dungszeit nach Hafer in Stunden	Differenz in Stunden	Alter Jahre
1. E. S. Neuralgie	2	6	4	38
2. M. P. Neurasthenie . . .	3	5	2	42
3. M. S. Cholelithiasis . . .	3	6	3	67
4. J. P. Asthma bronchiale .	3	5	2	29
5. A. S. Hyperacidität Chlorose,	5	10	5	21
6. M. Sch. Enteroptose . . .	4	9	5	21
7. A. H. Tbc. pulmonum . .	3	7	4	21
8. K. B. Tbc. incipiens . . .	5	6	1	16

Fassen wir die Resultate dieser — allerdings geringen — Versuchsreihe zusammen, so finden wir nach den Hafertagen bei allen Fällen eine Verzögerung der Milchzuckerausscheidung, die freilich in zwei Fällen (Nr. 2 und 4) die obere Grenze des normalen nicht überschreitet. In den übrigen Fällen erreicht die Ausscheidungszeit aber stets die Werte, die man sonst bei Schädigungen des vasculären Apparates sieht, und zwar zeigt sich durchschnittlich eine Verzögerung der Ausscheidung um das doppelte des Normalwertes. Eines geht meines Erachtens aus diesen Versuchen unzweifelhaft hervor, daß der Hafer auch beim Normalen tatsächlich eine Wirkung auf die Nierengefäße auszuüben vermag und daß dieser Wirkung nicht nur die unter Haferwirkung eintretende Verminderung der Harnmenge, sondern auch die in einigen Fällen beobachtete Retention von Zucker und die Steigerung des Blutzuckers zuzuschreiben ist. Die Dichtung des Nierenfilters bei der Haferkur ist eine Wirkung des Hafers auf den Gefäßapparat der Niere. Eine Wirkung auf den tubulären Anteil konnten wir nicht konstatieren (prompte Ausscheidung von Jod). Ob diese Wirkung eine dem Hafer spezifische ist und wie lange sie anhält, soll Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

Es wurde bereits eingangs erwähnt, daß eine Dichtung des Nierenfilters auch für das zeitweise Verschwinden der Glucosurie im Verlaufe und nach akuten fieberhaften Infektionskrankheiten angenommen wurde. Es war nun von Interesse, auch in solchen Fällen im Sinne von Schlayer die Funktion des vasculären Apparates zu prüfen. Im ganzen wurden bisher zehn Fälle von akuten Infektionskrankheiten daraufhin untersucht. Die Untersuchungen wurden sämtlich nach vollständigem Abfall des Fiebers vorgenommen, die Zeit, die zwischen der vollkommenen Entfieberung und der Untersuchung lag, schwankte zwischen 1 und 13 Tagen. In allen Fällen bestand zur Zeit der Untersuchung keine irgendwie nachweisbare Nierenläsion mehr.

Tabelle II.

Nr. und Diagnose	Harnbefund während der Erkrankung	Harnbefund zur Zeit der Unters.	Entfieberungszeit in Tagen	Ausscheidungszeit in Stunden
1. Erjsipelas faciei	Leichte Albuminurie	normal	8	6
2. Angina lacunaris	normal	"	3	6
3. Typhus abdominalis	Urobilin, Diazo +; leichte Albuminurie	"	8	7
4. Appendicitis	Urobilin, Indican +	"	2	6
5. Angina follic.	normal	"	1	6
6. Pneumonie	Urobilin + +	"	8	6
7. Pneumonie	Urobilin + +	"	13	6
8. Pneumonia centralis	Spuren Albumen, Urobilin + +	"	9	6
9. Sepsis (post abort.?)	Urobilin, Diazo + +; Spuren Albumen	"	3	6
10. Pneumonie	Urobilin + +	Urobilin +	1	8

Zusammenfassend können wir dieser Tabelle entnehmen, daß auch nach Infektionskrankheiten eine funktionelle Schädigung der Nierengefäße angenommen werden kann, selbst wenn während des ganzen Verlaufes der Erkrankung keine wie immer geartete Läsion der Niere nachweisbar war. Gerade der Fall (Nr. 10), der die stärkste Verzögerung in der Ausscheidungszeit aufweist, hatte während des ganzen Verlaufes keine Spur von Albumen, keine Formelemente. So dürfte auch hier der Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß jene scheinbaren Besserungen der Glucosurien im Verlaufe von Infektionskrankheiten auf eine vasculäre Schädigung der Niere zurückzuführen sind, die den

Zucker einfach nicht passieren läßt — das Nierenfilter ist dichter geworden. Vergleichen wir diese Ergebnisse mit den experimentellen Resultaten von Schlayer und Hedinger (l. c.), so finden wir dort als unter der Gruppe der „vasculären" Gifte auch das Diphtherietoxin angeführt. Ebenso wie das Toxin der Diphtheriebacillen scheinen nun auch die Toxine anderer Bakterien (Typhus, Pneumokokken, Streptokokken [Fall 1], Staphylokokken [Fall 9]) vorwiegend ihre schädigende Wirkung an den Nierengefäßen zu entfalten. Noch von einem anderen Gesichtspunkte aus möchte ich auf diese Ergebnisse hinweisen. Wir sehen, daß sich eine Läsion der Nierengefäße einstellen kann, ohne daß, für den Anfang wenigstens, dieselbe erkennbar sein muß. Ich möchte hier einen Fall erwähnen, der ein typisches Beispiel für eine solche, schleichend einsetzende Affektion der Nierengefäße abgibt. Es handelt sich um einen 17 jährigen Burschen, der, seit 6 Wochen in einer Bleiglasfabrik beschäftigt, sehr viel mit Minium in Berührung kam und mit einer leichten Radialisparese an die Klinik aufgenommen wurde. Keine Koliken. Im Harn Urobilin vermehrt. Dabei eine hochgradige Fibrosis der peripheren Arterien. Blutdruck nach Riva-Rocci 120, also normal. Trotzdem keine Spur von Albuminurie bestand, trotz des noch normalen Blutdruckes eine Verzögerung der Milchzuckerausscheidung um 2 Stunden (7 Stunden gegen 5 der Norm). Solche Beobachtungen weisen uns unwillkürlich auf die Pathogenese der Schrumpfniere — chronisch vasculären Nephritis nach Schlayer — hin, in deren Ätiologie gerade die Bleiintoxikation sowie Infektionen eine große Rolle spielen.

Einfluß organischer und anorganischer Phosphorverbindungen auf die Milchsekretion.

Von

Gustav Fingerling.

(Aus der Kgl. Württ. Landw. Versuchsstation Hohenheim.)

(Eingegangen am 2. Februar 1912.)

Während in den letzten Jahren der Einfluß der drei Nahrungsbestandteile — Protein, Fett und Kohlenhydrate — auf die Milchsekretion Gegenstand von eingehenden Untersuchungen gewesen ist, wurde die Frage nur vereinzelnd studiert, ob die in den Futtermitteln enthaltenen Phosphorverbindungen Menge und Zusammensetzung der Milch, sowie ihren Gehalt an Phosphorverbindungen zu beeinflussen vermögen. Meines Wissens liegen nur einige Versuche vor, die sich überhaupt nur mit der Frage beschäftigen, ob es durch Verabreichung eines phosphorreichen Futters gelingt, den Phosphorsäuregehalt der Milchasche zu erhöhen, eine Frage, die insofern von Interesse ist, als der Gehalt der Milch an Phosphorverbindungen für die Entwicklung der damit ernährten Säuglinge bedeutsam ist. Gelänge es, durch eine phosphorsäurereiche Fütterung den Gehalt der Milch an Phosphorverbindungen zu erhöhen, so wäre dieses Resultat für unsere Viehzüchter um so beachtenswerter, als die in der modernen Tierzucht angestrebte Masse und Frühreife eine rasche und vollkommene Entwicklung des Knochengerüstes zur Voraussetzung hat.

Von den in Betracht kommenden Untersuchungen waren die einen[1]) bestrebt, das Ziel durch Beigabe von anorganischen Phosphaten zu er-

[1]) H. Weiske, Centralbl. f. Agrikulturchemie 1, 35. — E. Heß und Schaffer, Landw. Jahrbuch f. die Schweiz 1891, S. 96. — J. Neumann, Milchzeitung 22, 141. — Cl. Schulte-Bäuminghaus, Mitteilung der landw. Institute der Univ. Breslau 2, 25.

reichen, aber diese Beigabe blieb entweder ganz wirkungslos, oder der Gehalt der Milch an Phosphorverbindungen wurde nur um einen verschwindend kleinen Betrag gesteigert. Jedenfalls gelang es keinem Versuchsansteller, durch Beigabe von mineralischen Phosphaten den Phosphorsäuregehalt der Milch in einem für praktische Zwecke in Betracht kommenden Umfang zu erhöhen.

Dagegen machte Jensen[1]) die Beobachtung, daß die Verfütterung von organischen Phosphorverbindungen nicht ohne Einfluß auf den Phosphorsäuregehalt der Milch blieb, wenigstens stieg bei seinen Versuchstieren der Phosphorsäuregehalt der Milch um 0,5 bis 0,8 ‰, als Weizenkleie einem aus Heu und Rüben bestehenden Futter zugelegt wurde, während die Zulage von mineralischen Phosphaten (Diphosphate des Natriums, Calciums und Magnesiums) wirkungslos blieb. Zu einem anderen Ergebnis kam aber H. W. Jordan[2]), der bei seinen Versuchen auch nach Verabfolgung von organischen Phosphorverbindungen keine Erhöhung des Phosphorgehaltes der Milch wahrnehmen konnte. Die Frage, ob die in den Futtermitteln enthaltenen Phosphorverbindungen den Phosphorsäuregehalt der Milch zu beeinflussen vermögen, ist mithin noch eine strittige.

Durch Versuche, die ich im Sommer 1910 ausführte und die andere Ziele verfolgten, erhielt ich Material, das mir als Beitrag zu dieser Frage insofern nicht uninteressant erscheint, als die Ergebnisse darüber Aufschluß geben, ob die verschiedenen organischen und anorganischen Phosphorverbindungen — Lecithin, Phytin, Nucleoalbumin, Nuclein, Nucleinsäure und Dinatriumphosphat —, für sich und in isolierter Form gegeben, den Gehalt der Milch an Phosphorverbindungen zu steigern vermögen, wenn sie einem phosphorsäurearmen Futter zugelegt werden, ein Punkt, der bei den bis jetzt ausgeführten Versuchen über diese Frage nicht immer genügend berücksichtigt worden ist; denn sollen die zu prüfenden Phosphorverbindungen eine Wirkung entfalten, so darf nicht schon das Grundfutter reich an Phosphorverbindungen sein, die das Bild trüben können. Jedenfalls steht zu erwarten, daß bei dieser Versuchsanordnung eine eventuell stattfindende Wirkung um so prägnanter zum Ausdruck kommen muß, je weniger die Tätigkeit der Milchdrüse durch Verbindungen der in Frage stehenden Art, die im Grundfutter enthalten sind, beeinflußt wurde. Da außerdem dafür Sorge getragen war, daß in allen Perioden dieselbe Menge verdaulicher Nährstoffe mit demselben Produktionswert zur Ver-

---

[1]) Landw. Jahrbuch der Schweiz 1905.

[2]) Amer. Journ. of Physiol. 16, 268.

fütterung kam und der Verzehr an verdaulichen Nährstoffen durch Stoffwechselversuche kontrolliert wurde, so konnte durch Untersuchung der Milch zugleich die Frage studiert werden, ob und in welchem Umfang diese Phosphorverbindungen Menge und Zusammensetzung der Milch zu beeinflussen vermögen.

Daß die verschiedenen Phosphorverbindungen eine wichtige Rolle im internen Stoffwechsel der Zellen zu spielen und im Haushalt der Organismen nicht ohne Bedeutung zu sein scheinen, ist eine Annahme, die zwar experimentell im vollen Umfang noch nicht bewiesen ist, die aber wohl angesichts der großen Verbreitung dieser Stoffe im Haushalte der Natur viel Wahrscheinlichkeit für sich hat. So wissen wir vom Lecithin, daß es einen besonderen Reiz auf das Wachstum der Knochen, wie auf die gesamte Entwicklung junger Tiere auszuüben vermag und eine bemerkenswerte Vermehrung der roten Blutkörperchen, rascheres Wachstum der Gewebe, namentlich der Nerven- und Knochensubstanz bewirken kann. Ferner ist nicht von der Hand zu weisen, daß das Lecithin als Aktivator in den tierischen Zellen Beziehungen zwischen den verschiedenartigen Gruppen von Verbindungen vermittelt, und daß auf dem Wege über das Lecithin den Nucleinsubstanzen ihre Phosphorsäure zugeführt wird. Auch der Einfluß, den das Lecithin — vorliegenden Versuchsergebnissen[1]) nach zu schließen — auf den Eiweißstoffwechsel auszuüben scheint, macht es nicht unmöglich, daß die Tätigkeit der Milchdrüse von den erwähnten vielfachen Beziehungen dieses Körpers nicht unberührt bleibt. Direkte Fütterungsversuche, die über den Einfluß des Lecithins auf die Milchsekretion klaren Aufschluß geben, liegen allerdings nicht vor; die Versuche A. Morgens[2]) und seiner Mitarbeiter, die einzigen, die sich meines Wissens mit dieser Frage befaßten, sind in ihren Ergebnissen insofern widersprechend ausgefallen, als die Tiere sich verschieden verhielten; sie haben daher keine eindeutige Antwort auf die Frage gegeben, ob den lecithinartigen Verbindungen eine spezifische Wirkung auf die Tätigkeit der Milchdrüse eigen ist, trotzdem die Versuche mit einer größeren Anzahl von Tieren zur Ausführung kamen.

[1]) Slowtzoff, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 8, 390. — Yoshimoto, Zeitschr. f. physiol. Chem. 64, 464.

[2]) Landw. Versuchsstationen 75, 340.

Hinsichtlich der Wirkung des **Phytins**, der **Nucleoalbumine**, **Nucleine**, **Nucleinsäuren** usw. auf die Stoffwechselvorgänge im allgemeinen und auf die Milchsekretion im besonderen, wissen wir noch recht wenig; es ist auch vor der Hand noch unentschieden, ob die skizzierte eigenartige Wirkung des Lecithins nur diesem Körper zukommt, oder ob nicht auch die anderen Phosphorverbindungen dieselben oder ähnliche Wirkungen herbeizuführen vermögen. Derartige Wechselbeziehungen wenigstens zwischen den Nucleinsubstanzen und dem Milchbildungsprozeß wären a priori nicht unmöglich. Ginge beispielsweise dem tierischen Organismus die Fähigkeit ab, aus anorganischen Phosphaten Nucleinsubstanzen zu bilden, dann stände unter Umständen zu erwarten, daß die Beigabe von Nucleinverbindungen zum Futter eines milchgebenden Tieres in Ansehung der großen Mengen Nucleinsubstanzen, die in Form von Casein ausgeschieden werden, den Milchbildungsprozeß insofern begünstigen könnte, als die zur Bildung von Casein nötigen Nucleinbausteine in vorbereiteter Form geliefert würden. Da aber die bis jetzt von verschiedenen Forschern gemachten Beobachtungen, die meine darauf gerichteten Untersuchungen[1]) bestätigt haben, keinen Zweifel lassen, daß der tierische Organismus ohne Mühe aus anorganischen Phosphaten organische Phosphorverbindungen aufzubauen vermag, wird man sich im voraus einen allzu großen Erfolg durch die Beifütterung von nucleinartigen Phosphorverbindungen in der gedachten Richtung nicht versprechen dürfen.

Wie aus dieser Besprechung hervorgeht, ist die Frage, welchen Einfluß die verschiedenen Phosphorverbindungen auf die Tätigkeit der Milchdrüse ausüben, trotz der großen Bedeutung, die sie zweifellos besitzt, noch vollständig ungeklärt, und es dürfte daher mein kleiner Beitrag nicht ganz ohne Interesse sein.

Meine Versuche wurden in der Weise eingerichtet, daß die zu prüfenden organischen und anorganischen Phosphorverbindungen (Lecithin, Phytin, Casein, Nuclein, nucleinsaures Natrium und Dinatriumphosphat) zu einem phosphorsäurearmen Futter zugelegt wurden, dessen Wirkung auf die Tätigkeit der Milchdrüse gleichfalls zur Feststellung kam. Zur Deckung des

[1]) Diese Zeitschr. 38, 448, 1912.

Kalkbedürfnisses und um den Phosphorverbindungen eine volle Ausnützung zu sichern, wurden 10 g kohlensaurer Kalk zugeführt. Diese Ration hatte folgende Zusammensetzung:

450 g Stroh,	360 g Stärke,
250 g Blutalbumin,	10 g Kochsalz,
200 g Melasse,	10 g kohlensaurer Kalk.
55 g Erdnußöl,	

Ausschlaggebend für diese Zusammenstellung waren einmal die Ansprüche, die milchgebende Ziegen an ein auskömmliches Produktionsfutter stellen, dann der Phosphorsäuregehalt der ganzen Ration, der aus den angeführten Gründen möglichst niedrig normiert werden sollte. Zu obigem Grundfutter wurden die einzelnen Phosphorverbindungen in Mengen zugelegt, die den Bedarf der Tiere nicht ganz deckten.

Zu den Versuchen dienten zwei Ziegen unserer Herde, die schon zu Fütterungsversuchen Verwendung gefunden hatten. Infolgedessen waren sie an die bei diesen Versuchen einzuhaltenden besonderen Verhältnisse gewöhnt, namentlich an das Tragen des Apparates zur getrennten Auffangung von Kot und Harn, sowie an den Aufenthalt im Stoffwechselkasten. Im übrigen erfolgte die Haltung und Wartung der Tiere nach den an hiesiger Versuchsstation eingeführten Verfahren, die sich im Verlaufe vieler Jahre bewährt haben[1]).

Die Untersuchung der bei diesen Versuchen zur Verwendung gekommenen Futtermittel erfolgte nach den üblichen Methoden der Futtermittelanalyse; desgleichen wurden Kot und Milch nach den bewährten und oft beschriebenen Verfahren untersucht. Die Ermittelung des Kalkgehaltes der Milch geschah nach der Hollemannschen Methode, die jedoch insofern modifiziert wurde, als der Kalk nicht als $CaSO_4$ zur Wägung kam, sondern als CaO. Die Bestimmung des Phosphorgehaltes der Futtermittel und der Milch erfolgte nach der Lorenzschen Methode in der nach dem Neumannschen nassen Veraschungsverfahren erhaltenen Lösung.

Die auf die eben beschriebene Weise untersuchten Futtermittel zeigten die in der nachfolgenden Tabelle angegebene Zusammensetzung:

[1]) Bei der Durchführung der Versuche wurde ich von Dr. Heinle unterstützt, wofür ich auch hier meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

	Trocken-Substanz %	Roh-protein %	Rein-eiweiß %	Fett %	Roh-faser %	N-freie %	Asche %
Stroh	100	2,86	2,46	1,26	50,42	38,83	6,63
Casein	88,15	77,38	77,38	1,55	—	7,90	1,32
Blutalbumin . .	88,45	73,06	73,06	2,06	—	4,20	9,13
Melasse	76,93	11,09	1,05	—	—	57,32	8,52
Stärke	81,16	—	—	—	—	81,16	—

Um die Zusammensetzung der täglich ermolkenen Milch nicht an jedem Tage ermitteln zu müssen, stellten wir in Befolgung dieses sich hier seit Jahren bewährten Verfahrens in der Weise eine Mischmilch her, daß jeden Tag ein aliquoter Teil der gesamten Milchmenge in ein Sammelglas gewogen und mit Formalin konserviert wurde. Nach Beendigung des Versuchs wurde in dieser Mischmilch der Gehalt an Trockensubstanz, Fett, Milchasche und stickstoffhaltigen Stoffen, sowie an Kalk und Phosphorsäure ermittelt; Milchzucker wurde meistens aus der Differenz berechnet. Über die mittlere Zusammensetzung der Milch in den einzelnen Perioden gibt die nachfolgende Tabelle Aufschluß:

Periode	Trocken-Substanz %	Fett %	Zucker %	N %	Asche %	CaO %	P_2O_5 %
			Ziege A.				
1	11,70	3,70	4,60	0,414	0,68	0,117	0,166
2	12,17	3,85	4,56	0,479	0,71	0,123	0,173
3	12,15	4,00	4,22	0,505	0,71	0,121	0,173
4	14,28	4,70	4,90	0,604	0,83	0,145	0,203
5	14,36	5,00	4,57	0,622	0,83	0,144	0,203
6	14,00	4,90	4,36	0,615	0,82	0,141	0,200
7	14,24	5,20	3,88	0,669	0,85	0,148	0,208
8	14,36	5,40	4,09	0,641	0,83	0,145	0,203
			Ziege B.				
1	10,95	2,95	4,80	0,390	0,72	0,192	0,265
2	10,20	2,85	4,36	0,360	0,70	0,179	0,248
3	14,10	4,30	5,73	0,497	0,90	0,246	0,333
4	13,22	4,20	4,90	0,508	0,88	0,228	0,317
5	14,23	4,70	5,16	0,538	0,94	0,239	0,331
6	14,16	5,00	4,80	0,540	0,92	0,243	0,336

Der mittels eines Apparates zur getrennten Auffangung von Kot und Harn gewonnene Kot wurde morgens dem Sammelgefäß entnommen, gewogen, gemahlen und ein ali-

quoter Teil des täglich ausgeschiedenen frischen Kotes in einer gut verschließbaren Glasflasche aufgehoben und mit Chloroform konserviert. Nach Beendigung der Periode wurde der Sammelkot gründlich gemischt, eine größere Portion nach Zugabe von verdünnter Salzsäure getrocknet und dieser getrocknete Mischkot der Untersuchung[1]) unterworfen. Der auf diese Weise gewonnene Mischkot war wie folgt zusammengesetzt:

Periode	Trocken-Substanz %	N-haltige Stoffe %	Fett %	Rohfaser %	N-freie Stoffe %	Asche %
			Ziege A.			
1	90,65	9,39	3,55	37,17	31,25	9,24
2	90,60	9,65	4,11	35,49	32,34	9,01
3	89,70	9,79	3,98	34,08	32,60	9,25
4	89,49	9,46	4,80	32,91	33,96	8,36
5	89,66	10,55	4,10	33,86	32,65	8,50
6	89,22	10,69	4,50	32,20	32,81	9,02
7	90,00	10,76	4,20	33,64	32,05	9,35
8	89,74	11,10	4,32	32,90	31,72	9,70
			Ziege B.			
1	90,63	9,62	4,20	35,18	32,45	9,18
2	91,74	10,19	4,32	36,45	32,29	8,49
3	89,36	8,25	4,45	36,05	32,74	7,87
4	88,75	9,31	4,55	35,15	30,74	9,00
5	90,47	10,24	4,31	34,95	31,85	9,12
6	89,33	9,79	4,22	34,51	31,45	9,36

Der Verzehr an verdaulichen Nährstoffen war, der im Anhang befindlichen Berechnung von Einnahme und Ausgabe gemäß, folgender:

Periode	Trocken-Substanz g	Roh-protein g	Rein-eiweiß g	Fett g	Roh-faser g	N-freie g	Asche g
				Ziege A.			
1	819,6	183,69	161,96	42,20	80,2	474,1	29,97
2	806,2	176,58	154,85	40,52	79,1	460,0	44,63
3	811,3	174,21	152,48	41,07	84,9	459,7	43,96
4	813,6	175,46	153,73	38,22	89,7	455,4	47,29
5	780,6	172,21	150,48	39,23	74,1	448,3	43,72
6	786,0	173,58	151,85	37,85	81,9	449,0	42,05
7	788,6	174,70	152,97	39,27	78,4	453,9	41,35
8	779,6	184,12	162,39	37,50	79,0	457,3	23,74

[1]) Bei der Untersuchung des Mischkotes hatte ich mich der freundlichen Mithilfe von Fräulein E. Ohlmer und Herrn W. Reintrock zu erfreuen, wofür ich auch an dieser Stelle bestens danke.

(Fortsetzung vorhergehender Tabelle).

Periode	Trocken-substanz g	Roh-protein g	Rein-eiweiß g	Fett g	Roh-faser g	N-freie g	Asche g
			Ziege B.				
1	757,7	177,50	155,77	37,11	62,9	447,8	23,89
2	769,6	166,65	144,92	38,24	62,8	448,7	43,49
3	755,9	169,77	148,04	36,57	55,0	438,5	43,91
4	779,0	176,71	154,98	37,20	66,9	454,0	41,23
5	756,0	173,58	151,85	37,39	61,5	443,9	39,13
6	770,5	181,94	160,21	37,39	68,6	454,6	23,95

Über die Anordnung der Perioden, die eingehaltene Dauer der Vorfütterung und der Versuche selbst, sowie über die Gaben der verschiedenen Phosphorverbindungen, die dem erwähnten Grundfutter zugelegt wurden, orientiert die nachfolgende Zusammenstellung:

Ziege A.

1. Periode: 200 g Casein[1]).
Vorfütterung . 8. bis 19. Juni.
Versuch . . . 20. Juni bis 2. Juli.

2. Periode: 22 g Dinatriumphosphat.
Vorfütterung . 3. bis 19. Juli.
Versuch . . . 20. Juli bis 11. August.

3. Periode: ohne Phosphorsäure.
Vorfütterung . 12. bis 23. Aug.
Versuch . . . 24. August bis 3. September.

4. Periode: 7,6 g Phytin.
Vorfütterung . 4. bis 8. Sept.
Versuch . . . 9. bis 23. Sept.

5. Periode: 30 g nucleinsaures Natrium.
Vorfütterung . 24. bis 28. Sept.
Versuch . . . 29. Sept. bis 8. Okt.

Ziege B.

1. Periode: 200 g Casein[1]).
Vorfütterung . 8. bis 18. Juni.
Versuch . . . 19. Juni bis 3. Juli.

2. Periode: 25 g Dinatriumphosphat.
Vorfütterung . 4. bis 20. Juli.
Versuch . . . 21. Juli bis 10. August.

3. Periode: ohne Phosphorsäure.
Vorfütterung . 11. bis 21. Aug.
Versuch . . . 22. August bis 1. September.

4. Periode: 8,7 g Phytin.
Vorfütterung . 17. bis 26. Sept.
Versuch . . . 27. Sept. bis 11. Okt.

5. Periode: 30 g Lecithin.
Vorfütterung . 11. bis 18. Okt.
Versuch . . . 19. bis 29. Okt.

---

[1]) Für die in den 200 g Casein enthaltene Stickstoffmenge waren 200 g Blutalbumin der Grundration in Fortfall gekommen.

6. Periode: 30 g Lecithin.
Vorfütterung . 9. bis 20. Okt.
Versuch . . . 21. bis 31. Okt.

7. Periode: 25 g Nuclein.
Vorfütterung . 1. bis 10. Nov.
Versuch . . . 11. bis 17. Nov.

8. Periode: Casein (wie Periode 1).
Vorfütterung . 18. bis 30. Nov.
Versuch . . . 1. bis 15. Dez.

6. Periode: Casein (wie Periode 1).
Vorfütterung . 30. Okt. bis 8. Nov.
Versuch . . . 9. bis 23. Nov.

Die Kosptspieligkeit der bei diesen Versuchen benutzten Präparate brachte es mit sich, daß die Dauer der Versuche nicht immer auf 13 bis 15 Tage bemessen werden konnte. Aus demselben Grunde wurden auch mit Nuclein und nucleinsaurem Natrium nur mit einem Tiere Versuche angestellt. Wir bezogen Casein, Nuclein und nucleinsaures Natrium von E. Merck; Phytin wurde uns von der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel, Lecithin von E. Merck-Darmstadt in liebenswürdiger Weise gratis zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.

Besprechung der erhaltenen Ergebnisse.

Der Besprechung der erhaltenen Ergebnisse legen wir nicht die direkt ermittelten Zahlen für die pro Tag erzeugte Milch und deren Bestandteile in den einzelnen Perioden zugrunde, sondern Mittelwerte, in denen die natürliche Abnahme der Milch und deren Bestandteile, hervorgerufen durch das Fortschreiten der Lactation, berücksichtigt wurde. Zur Gewinnung der nötigen rechnerischen Unterlagen für die Feststellung des Lactationsfortschritts war bei jedem Versuche eine Schlußperiode mit demselben Futter wie in der ersten Periode zur Durchführung gekommen. Die korrigierten Mittelwerte wurden dann in der Weise gefunden, daß die Anzahl der von der Mitte der ersten bis letzten Periode verflossenen Tage in die Differenz der erhaltenen mittleren Daten an Milch und deren Bestandteilen in der ersten und letzten Periode dividiert und dieser berechnete Quotient mit der Anzahl der Tage multipliziert wurde, die die Mitte der Periode 1 von den nächsten trennt.

In der nachfolgenden Tabelle ist der Zuschlag, der auf diese Weise gefunden wurde, angegeben und zu den direkt ermittelten Werten addiert worden.

P-Verbindung	Periode	Milch-menge g	Trock.-Subst. g	Fett g	Zucker g	N g	Asche g	CaO g	P_2O_5 g
Ziege A.									
Casein	1	1525	178,4	55,66	70,15	6,31	10,37	1,784	2,531
			100	*31,2*	*39,3*	*3,54*	*5,81*	*1,000*	*1,418*
Dinatriumphosph.	2	1461	177,8	56,24	66,62	7,00	10,37	1,797	2,528
		122	8,9	0,92	6,64	0,05	0,53	0,086	0.128
		1583	186,7	57,16	73,26	7,05	10,90	1,883	2,656
			100	*30,6*	*39,2*	*3,78*	*5,84*	*1,009*	*1,422*
P_2O_5-arm	3	1364	165,7	54,56	57,56	6,89	9,68	1,650	2,360
		223	16,3	1,69	12,14	0,09	0.96	0,158	0,234
		1587	182,0	56,25	69,70	6,98	10,64	1,808	2,594
			100	*30,9*	*38,3*	*3,84*	*5,85*	*0,994*	*1,425*
Phytin	4	1111	158,7	52,22	54,44	6.71	9,22	1,611	2,255
		286	20,9	2,17	15,55	0,11	1,23	0,202	0,300
		1397	179,6	54,39	69,99	6,82	10,45	1,813	2,555
			100	*30,3*	*39,0*	*3,80*	*5,82*	*1,009*	*1,422*
Nucleinsaures Natrium	5	1081	155.2	54,05	49,40	6,72	8,97	1,557	2,195
		349	25,5	2,64	18,97	0.13	1,51	0,247	0,366
		1430	180,7	56,69	68,37	6,85	10,48	1,804	2,561
			100	*31,4*	*37,8*	*3,79*	*5,80*	*0,998*	*1,417*
Lecithin	6	1090	152,6	53,41	47,53	6,70	8,94	1,537	2,180
		425	31,1	3,22	23,14	0,16	1,84	0,301	0,446
		1515	183,7	56,63	70,67	6,86	10,78	1,838	2,626
			100	*30,8*	*38,5*	*3,74*	*5,87*	*1,001*	*1,429*
Nuclein	7	1000	142,4	52,00	38,80	6,69	8.50	1,480	2,080
		491	38,9	3,73	26,75	0,19	2,12	0.348	0,515
		1491	181,3	55,73	65,55	6,88	10,62	1,828	2,595
			100	*30,7*	*36,2*	*3,80*	*5,86*	*1,008*	*1,431*
Casein	8	959	136,4	51,30	38,85	6,09	7,89	1,377	1,928
		575	42,0	4,36	31.30	0.22	2,49	0,407	0,603
		1525	178.4	55.66	70,15	6,31	10,38	1,784	2,531
			100	*31,2*	*39,3*	*3,54*	*5,81*	*1,000*	*1,418*
Ziege B.									
Casein	1	1606	175,9	47.37	77,08	6,26	11.56	3,083	4.255
			100	*26,9*	*43,8*	*3,56*	*6,57*	*1,753*	*2,419*
Dinatriumphosph.	2	1644	167,7	46,85	71,67	5.92	11,51	2,943	4.077
		180	12,8	0,92	8,82	0,38	0,87	0,236	0,324
		1824	180,5	47.77	80,49	6,30	12,38	3,179	4,401
			100	*26,5*	*44,6*	*3,49*	*6,86*	*1,761*	*2,438*
P_2O_5-arm	3	1078	152,0	46,35	61,77	5,36	9,70	2,652	3,590
		318	22,7	1,63	15,27	0,67	1,53	0,418	0,574
		1396	174,7	47.98	77,04	6,03	11,23	3,060	4,164
			100	*27,5*	*44,1*	*3,45*	*6,43*	*1,752*	*2,384*
Phytin	4	1080	142,8	45,36	52,92	5,49	9,50	2,462	3,424
		513	36,6	2,64	24,63	1,08	2,48	0,674	0.927

P-Verbindung	Periode	Milch-menge g	Trock.-Subst. g	Fett g	Zucker g	N g	Asche g	CaO g	P_2O_5 g
		1593	179,4	48,00	77,55	6,57	11,98	3,136	4,351
			100	*26,8*	*43,2*	*3,66*	*6,68*	*1,748*	*2,425*
Lecithin	5	947	134,7	44,51	48,86	5,09	8,90	2,263	3,135
		616	44,0	3,16	29,55	1,30	2,97	0,809	1,112
		1563	178,7	47,67	78,41	6,39	11,87	3,072	4,247
			100	*26,7*	*43,9*	*3,58*	*6,64*	*1,719*	*2,377*
Casein	6	872	123,5	43,60	41,85	4,71	8,02	2,119	2,930
		734	52,4	3,77	35,23	1,55	3,54	0,964	1,325
		1606	175,9	47,37	77,08	6,26	11,56	3,083	4,255
			100	*26,9*	*43,8*	*3,56*	*6,57*	*1,753*	*2,419*

I. Einfluß der organischen und anorganischen Phosphorverbindungen auf Menge und Zusammensetzung der Milch.

1. Die Wirkung der organischen Phosphorverbindungen als Zulage zu einem phosphorsäurearmen Futter.

a) Lecithin.

Der Einfluß der Lecithinbeifütterung geht aus folgendem Vergleich hervor:

	Milchmenge	Trockensubstanz	Fett	Zucker	N	Asche	Zusammensetzung der Trockensubstanz			
							Fett	Zucker	N	Asche
	g	g	g	g	g	g	%	%	%	%
					Ziege A.					
Lecithin	1515	183,7	56,63	70,67	6,86	10,78	30,8	38,5	3,74	5,87
P_2O_5-arm	1587	182,0	56,25	69,70	6,98	10,64	30,9	38,3	3,84	5,85
Lecithinfütterung + od. — als P_2O_5-arm	— 72	+ 1,7	+0,38	+0,97	— 0,12	+0,14	— 0,1	+ 0,2	—0,10	+0,02
P_2O_5-arm in Prozenten von Lecithinfutter . . .	—	*99,1*	*99,3*	*98,6*	—	*98,7*	—	*99,5*	—	*99,7*
					Ziege B.					
Lecithin	1563	178,7	47,67	78,41	6,39	11,87	26,7	43,9	3,58	6,64
P_2O_5-arm	1396	174,7	47,98	77,04	6,03	11,23	27,5	44,1	3,45	6,43
Lecithinfütterung + od. — als P_2O_5-arm	+167	+ 4,0	—0,31	+1,37	+0,36	+0,64	—0,8	— 0,2	+0,13	+0,21
P_2O_5-arm in Prozenten von Lecithinfutter . . .	*89,3*	*97,8*	—	*98,3*	*94,4*	*94,6*	—	—	*96,4*	*96,8*

Wie aus dieser Gegenüberstellung der Erträge an Milch und Milchbestandteilen hervorgeht, ist die Beifütterung von Lecithin zu einem an Phosphorverbindungen armen Futter bei Ziege A ohne jeden Einfluß auf die Tätigkeit der Milchdrüse geblieben. Bei Ziege B ist die Milchmenge etwas gesteigert worden. Dies kommt wohl in erster Linie daher, daß dieses Tier infolge des hohen Phosphorgehaltes der Milch ein großes Phosphorsäurebedürfnis hatte; infolgedessen verarmte der Körper an Phosphorsäure, wodurch dann besonders die Tätigkeit der Milchdrüse in der Periode mit phosphorsäurearmer Fütterung geschädigt wurde. Da nun diese Periode als Vergleichsbasis für die Feststellung der Wirkung der verschiedenen Phosphorverbindungen diente, so müssen auch bei diesem Tiere die Zahlen anders ausfallen als bei Ziege A, bei der eine Schädigung bei der phosphorsäurearmen Fütterung nicht eingetreten war. Daß eine phosphorsäurearme Fütterung einen schädigenden Einfluß nach sich ziehen kann, habe ich bei anderen Versuchen dartun können. Dieses Tier zeigte denn auch nach Beendigung des phosphorsäurearmen Fütterungsabschnittes die ersten Anzeichen von Knochenerkrankung: Schlechte Futteraufnahme, Schwäche in den Beinen, schmerzhaftes Anschwellen der Gelenke usw., so daß durch Darreichung eines phosphorsäurereichen Futters diese Folgen beseitigt werden mußten. Im übrigen ist die Erhöhung des Milchertrages aber auch nicht so groß, daß sie zur Annahme berechtigte, sie sei eine Wirkung der Lecithinfütterung, zumal von Milchbestandteilen unter dem Einfluß dieser Fütterung nur wenig mehr gebildet worden sind als in der ersten Periode ohne diesen Körper. Man muß die auftretenden Unterschiede vielmehr als in die unvermeidliche Fehlergrenze fallend ansprechen. Wir kommen daher zu dem Ergebnis, daß die Beigabe von Lecithin selbst zu einem an Phosphorverbindungen armen Futter ohne Wirkung auf die Milchsekretion geblieben ist.

b) Phytin.

Auch die Zugabe von Phytin zu einem an Phosphorverbindungen armen Futter hat, wie folgende Zahlen lehren, kaum eine Wirkung auf die Milchbildung ausgeübt. Bei Ziege A treten sogar nach Zugabe von Phytin fast durchgehends negative Werte auf, denen bei Ziege B positive Erträge in nahezu derselben Größe gegenüberstehen. Aber sowohl die positiven Zahlen, die nach Phytinbeifütterung bei Ziege B erhalten wurden, wie die bei Ziege A erhaltenen negativen Werte sind so gering, daß sie in die bei derartigen Fütterungsversuchen unvermeidliche

	Milchmenge g	Trocken-substanz g	Fett g	Zucker g	N g	Asche g	Zusammensetzung der Trockensubstanz Fett %	Zucker %	N %	Asche %
					Ziege A.					
Phytin	1397	179,6	54,39	69,99	6,82	10,45	30,3	39,0	3,80	5,82
P_2O_5-arm	1587	182,0	56,25	69,70	6,98	10,64	30,9	38,3	3,84	5,85
Phytinfütterung + od. — als P_2O_5-arm	—190	—2,4	—1,86	+0 29	—0,16	—0,19	—0,6	+ 0,7	—0,04	—0,03
					Ziege B.					
Phytin	1593	179,4	48,00	77,55	6,57	11,98	26,8	43,2	3,66	6,68
P_2O_5-arm	1396	174,7	47,98	77,04	6,03	11,23	27,5	44,1	3,45	6,43
Phytinfütterung + od. — als P_2O_5-arm	+197	+ 4,7	+0,02	+0,51	+0,54	+0,75	—0,7	— 0,9	+0,21	+0,25
P_2O_5-arm in Prozenten von Phytinfutter	*87,6*	*97,4*	*99,98*	*99,3*	*91,8*	*93,7*	—	—	*94,3*	*96,3*

Fehlergrenze fallen. **Es hat mithin auch Phytin, einem an Phosphorverbindungen armen Futter zugegeben, den Ertrag an Milch und deren Bestandteilen nicht zu beeinflussen vermocht.**

c) Nucleoalbumin, Nuclein und Nucleinsäure.

Dasselbe Ergebnis war zu verzeichnen, als Casein, Nuclein und nucleinsaures Natrium einem an Phosphorverbindungen armen Futter zugelegt wurde, wie nachfolgende Vergleiche zeigen.

	Milchmenge g	Trocken-substanz g	Fett g	Zucker g	N g	Asche g	Zusammensetzung der Trockensubstanz Fett %	Zucker %	N %	Asche %
					Casein. Ziege A.					
Casein	1525	178,4	55,66	70,15	6,31	10,37	31,2	39,3	3,54	5,81
P_2O_5-arm	1587	182,0	56,25	69,70	6,98	10,64	30,9	38,3	3,84	5,85
Caseinfütterung + od. — als P_2O_5-arm	— 62	— 3,6	—0,59	+0,45	—0,67	—0,27	+0,3	+ 1,0	—0,30	—0,04
P_2O_5-arm in Prozenten v. Caseinfütterung . . .	—	—	—	*99,4*	—	—	*99,0*	*97,5*	—	—

(Fortsetzung vorhergehender Tabelle).

	Milchmenge	Trocken-substanz	Fett	Zucker	N	Asche	Zusammensetzung der Trockensubstanz			
	g	g	g	g	g	g	Fett %	Zucker %	N %	Asche %
Ziege B.										
Casein	1606	175,9	47,37	77,08	6,26	11,56	26,9	43,8	3,56	6,57
P_2O_5-arm	1396	174,7	47,98	77,04	6,03	11,23	27,5	44,1	3,45	6,43
Caseinfütterung + od. — als P_2O_5-arm	+210	+1,2	−0,61	+0,04	+0,23	+0,33	−0,6	−0,3	+0,11	+0,14
P_2O_5-arm in Prozenten v. Caseinfütterung . . .	*86,9*	*99,3*	—	*99,98*	*96,3*	*97,2*	—	—	*96,9*	*97,9*
Nuclein. Ziege A.										
Nuclein	1491	181,3	55,73	65,55	6,88	10,62	30,7	36,2	3,80	5,86
P_2O_5-arm	1587	182,0	56,25	69,70	6.98	10,64	30,9	38,3	3,84	5,85
Nucleinfütterung + od. — als P_2O_5-arm	−96	−0,7	−0,52	−4,15	−0,10	−0,02	−0,2	−2,1	−0,04	+0,01
Nucleinsaures Natrium. Ziege A.										
Nucleins. Natrium	1430	180,7	56,69	68,37	6,85	10,48	31,4	37,8	3,79	5,80
P_2O_5-arm	1587	182,0	56,25	69,70	6,98	10,64	30,9	38,3	3,84	5,85
Nucleins. Natrium + od. — als P_2O_5-arm	−157	−1,3	+0,14	−1,33	−0,13	−0,16	+0,5	−0,5	−0,05	−0,05

Die aufgetretenen geringen Unterschiede lassen keinen Zweifel bestehen, daß die nucleinartigen Phosphorverbindungen die Tätigkeit der Milchdrüse unberührt gelassen haben.

2. Die Wirkung der anorganischen Phosphorverbindungen als Zulage zu einem phosphorsäurearmen Futter.

Dinatriumphosphat.

Ebenso wie die organischen Phosphorverbindungen hat auch das anorganische Phosphat die Milchbildung nur in sehr beschränktem Umfange zu beeinflussen vermocht, wie aus nachfolgendem Zahlenmaterial hervorgeht.

	Milchmenge	Trocken-substanz	Fett	Zucker	N	Asche	Zusammensetzung der Trockensubstanz Fett	Zucker	N	Asche
	g	g	g	g	g	g	%	%	%	%
Ziege A.										
Dinatriumphosphat . . .	1583	186,7	57,16	73,26	7,05	10,90	30,6	39,2	3,78	5,84
P_2O_5-arm	1587	182,0	56,25	69,70	6,98	10,64	30,9	38,3	3,84	5,85
Dinatriumphosphat + od. — als P_2O_5-arm . . .	— 4	+ 4,7	+0,91	+3,56	+0,07	+0,26	−0,3	+ 0,9	−0,06	−0,01
P_2O_5-arm in Proz. von Dinatriumphosphatfutter .	—	*97,5*	*98,4*	*95,1*	*99,0*	*97,6*	—	*97,7*	—	—
Ziege B.										
Dinatriumphosphat . . .	1824	180,5	47,77	80,49	6,30	12,38	26,5	44,6	3,49	6,86
P_2O_5-arm	1396	174,7	47,98	77,04	6,03	11,23	27,5	44,1	3,45	6,43
Dinatriumphosphat + od. — als P_2O_5-arm . . .	+428	+5,8	−0,21	+3,45	+0,27	+1,15	− 1,0	+0,5	+0,04	+0,43
P_2O_5-arm in Proz. von Dinatriumphosphatfutter .	*76,5*	*96,8*	—	*95,7*	*95,7*	*90,7*	—	*98,9*	*98,8*	*93,7*

Auch bei dieser Zulage hat wiederum Ziege A am wenigsten reagiert; die auftretenden Unterschiede sind minimal. Ziege B hat in der Periode mit Dinatriumphosphatbeifütterung mehr Milch abgesondert, aber der Gehalt an Milchbestandteilen hat hiermit nicht gleichen Schritt gehalten. Es wurde mithin eine wässerigere Milch sezerniert. Da dieses Tier in dieser Periode, wie aus Tabelle XII im Anhang hervorgeht, mehr Wasser aufgenommen hat (ca. 1500 g mehr als in den anderen Perioden), so ist es wahrscheinlich, daß dieser vermehrte Wasserkonsum, der ev. eine Wirkung der Salzbeigabe ist, zur vermehrten Absonderung einer wässerigen Milch Veranlassung gegeben hat. Ein besonderer Einfluß der anorganischen Phosphorverbindung auf die Tätigkeit der Milchdrüse dürfte daher wenigstens nicht in direkter Richtung gesucht werden können.

3. Die Wirkung der organischen Phosphorverbindungen im Vergleich zu den anorganischen.

Da sich die organischen Phosphorverbindungen im wesentlichen gleich verhalten haben, ziehen wir zu diesem Vergleiche die Mittelwerte aller Perioden heran und stellen sie den Erträgen an Milch und deren Bestandteilen, wie sie bei beiden Versuchstieren nach der Beigabe von Dinatriumphosphat erhalten wurden, gegenüber.

	Milchmenge	Trockensubstanz	Fett	Zucker	N	Asche	Zusammensetzung der Trockensubstanz			
							Fett	Zucker	N	Asche
	g	g	g	g	g	g	%	%	%	%
Ziege A.										
Organische P-Verbindungen . . .	1472	180,7	55,82	68,95	6,74	10,54	30,9	38,2	3,73	5,83
Anorganische Phosphate . . .	1583	186,7	57,16	73,26	7,05	10,90	30,6	39,2	3,78	5,84
Organische P-Verbindungen + od. — als anorgan. Phosphate . . .	–111	– 6,0	–1,34	–4,31	–0,31	–0,36	+0,3	– 1,0	–0,05	–0,01
Ziege B.										
Organische P-Verbindungen . . .	1587	178,0	47,68	77,68	6,41	11,80	26,8	43,6	3,60	6,63
Anorganische Phosphate . . .	1824	180,5	47,77	80,49	6,30	12,38	26,5	44,6	3,49	6,86
Organische P-Verbindungen + od. — als anorgan. Phosphate . . .	–237	– 2,5	–0,09	–2,81	+0,11	–0,58	+0,3	– 1,0	+0,11	–0,23

Wie aus diesen Zahlen hervorgeht, haben die verschiedenen Phosphorverbindungen — organischer oder anorganischer Natur — sich gleich verhalten. Die Ziege B macht zwar scheinbar eine Ausnahme, indem die Milchmenge nach Beifütterung von Dinatriumphosphat eine Zunahme aufweist; die Erklärung für dieses abweichende Verhalten haben wir schon in der vorhergehenden Besprechung gegeben. Im großen und ganzen wird man das Ergebnis dahin prä-

zisieren können, daß die Beigabe von organischen Phosphorverbindungen keinen günstigeren Einfluß auf die Tätigkeit der Milchdrüse ausgeübt hat als die der anorganischen Phosphate.

II. Einfluß der organischen und anorganischen Phosphorverbindungen auf den Kalk- und Phosphorsäuregehalt der Milch.

1. Die Wirkung der organischen Phosphorverbindungen auf die in der Milch enthaltene Kalk- und Phosphorsäuremenge.

Über diese Frage gibt die nachfolgende Tabelle Auskunft:

	CaO g	P_2O_5 g
a) Lecithin.		
Ziege A.		
Nach Lecithinbeigabe	1,838	2,626
Bei P_2O_5-armer Fütterung	1,808	2,594
Lecithinbeigabe + od. — als P_2O_5-arme Fütterung	+ 0,030	+ 0,032
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Lecithinbeigabe	*98,4*	*98,8*
Ziege B.		
Nach Lecithinbeigabe	3,072	4,247
Bei P_2O_5-armer Fütterung	3,060	4,164
Lecithinbeigabe + od. — als P_2O_5-arme Fütterung	+ 0,012	+ 0,083
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Lecithinbeigabe	*99,6*	*98,1*
b) Phytin.		
Ziege A.		
Nach Phytinbeigabe	1,813	2,555
Bei P_2O_5-armer Fütterung	1,808	2,594
Phytinbeigabe + od. — als P_2O_5-arme Fütterung	+ 0,005	— 0,039
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Phytinbeigabe	*99,7*	—
Ziege B.		
Nach Phytinbeigabe	3,136	4,351
Bei P_2O_5-armer Fütterung	3,060	4,164
Phytinbeigabe + od. — als P_2O_5-arme Fütterung	+ 0,076	+ 0,187
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Phytinbeigabe	*97,6*	*95,7*

	CaO g	P_2O_5 g
Casein.		
Ziege A.		
Nach Caseinfütterung	1,784	2,531
Bei P_2O_5-armer Fütterung	1,808	2,594
Nach Caseinfütterung + od. — als P_2O_5-arme Fütterung	— 0,024	— 0,063
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Caseinfütterung	—	—
Ziege B.		
Nach Caseinfütterung	3,083	4,255
Bei P_2O_5-armer Fütterung	3,060	4,164
Nach Caseinfütterung + od. — als P_2O_5-arme Fütterung	+ 0,023	+ 0,091
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Caseinfütterung	*99,3*	*97,9*
Nuclein.		
Ziege A.		
Nach Nucleinbeigabe	1,828	2,595
Bei P_2O_5-armer Fütterung	1,808	2,594
Nach Beigabe von Nuclein + od. — als bei P_2O_5-armer Fütterung	+ 0,020	+ 0,001
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Nucleinbeigabe	*98,9*	*100*
Nucleinsaures Natrium.		
Ziege A.		
Nach Beigabe von nucleinsaurem Natrium	1,804	2,561
Bei P_2O_5-armer Fütterung	1,808	2,594
Nucleinsaures Natrium + od. — als P_2O_5-arme Fütterung	— 0,004	— 0,033
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Nucleinsäurebeigabe	—	—

Wie aus diesen Zahlen hervorgeht, ist keine der verfütterten Phosphorverbindungen befähigt gewesen, die Menge der in der Milch enthaltenen Kalk- und Phosphorsäureverbindungen wesentlich zu steigern, nicht einmal, als sie zu einem phosphorsäurearmen Futter gegeben wurden. Zwar sind bei Ziege B etwas größere Phosphorsäuremengen bei Verfütterung von organischen Phosphorverbindungen ausgeschieden worden, als in der phos-

phorsäurearmen Periode. Diese Mehrausscheidung, die zudem in mäßigen Grenzen liegt, ist aber darauf zurückzuführen, daß in dem phosphorsäurearmen Fütterungsabschnitt aus den schon erwähnten Gründen weniger Milch zur Ausscheidung kam, und infolgedessen auch weniger Kalk- und Phosphorverbindungen durch die Milch sezerniert werden konnten. Bei Ziege A ist eine Wirkung der organischen Phosphorverbindungen in der gedachten Richtung in keiner Weise zu erkennen.

2. Die Wirkung der anorganischen Phosphorverbindungen auf die Kalk- und Phosphorsäuremenge der Milch.

Ähnlich wie nach Beigabe organischer Phosphorverbindungen fiel das Ergebnis aus, als Dinatriumphosphat zu einem phosphorsäurearmen Futter zugelegt wurde, wie folgende Tabelle zeigt:

	CaO g	P_2O_5 g
Dinatriumphosphat		
Ziege A.		
Nach Beigabe von Dinatriumphosphat	1,883	2,656
Bei P_2O_5-armer Fütterung	1,808	2,594
Nach Beigabe von Dinatriumphosphat + od. — als bei P_2O_5-armer Fütterung	+ 0,075	+ 0,062
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Dinatriumphosphatbeigabe	*96,0*	*97,7*
Ziege B.		
Nach Beigabe von Dinatriumphosphat	3,179	4,401
Bei P_2O_5-armer Fütterung	3,060	4,164
Nach Beigabe von Dinatriumphosphat + od. — als bei P_2O_5-armer Fütterung	+ 0,119	+ 0,237
P_2O_5-arme Fütterung in Prozenten von Dinatriumbeigabe	*96,3*	*94,6*

Auch bei dieser Zulage hat Ziege B etwas mehr Kalk und Phosphorsäure durch die Milch ausgeschieden als in der phosphorsäurearmen Periode, während bei Ziege A sehr geringe Unterschiede zu verzeichnen sind. Aber die Unterschiede, die bei Ziege B auftreten, sind wohl noch zu gering — erreichen

doch die Erträge der phosphorsäurearmen Fütterung die bei Dinatriumphosphatbeilage erzielten bis zu 94,6% —, um auf sie ein für die Beigabe von Dinatriumphosphat günstiges Urteil aufbauen zu können, zumal gerade bei diesem Tiere Nebeneinflüsse — Dinatriumphosphatfütterung hatte einen erheblich größeren Wasserkonsum zur Folge, bei der phosphorsäurearmen Fütterung trat der schädigende Einfluß des Phosphorsäuremangels in Erscheinung — das Bild verschoben haben.

Ferner zeigen auch diese Versuche, daß die Milchdrüse ihren Drüsencharakter nicht verleugnet hat, denn der prozentische Gehalt der Milchtrockensubstanz sowohl, wie besonders die Zusammensetzung der Milchasche weisen eine Konstanz auf, die weder durch Zugabe von organischen noch von anorganischen Phosphorverbindungen beeinflußt wurde.

In der Trockensubstanz[1]) sind enthalten:

	CaO		P_2O_5	
	unkorr.	korrig.	unkorr.	korrig.
Ziege A.				
Bei Lecithin-Fütterung	1,007	1,001	1,429	1,429
„ Phytin- „	1,015	1,009	1,422	1,422
„ Casein- „ 1. Periode	1,000	1,000	1,418	1,418
„ „ „ 8. „	1,009	1,000	1,413	1,418
„ Nuclein- „	1,039	1,008	1,461	1,431
„ Fütterung von nucleinsaurem Natrium	1,003	0,998	1,414	1,417
„ „ „ Dinatriumphosphat	1,011	1,009	1,422	1,422
„ P_2O_5-armer Fütterung	0,996	0,994	1,424	1,425
Ziege B.				
Bei Lecithin-Fütterung	1,680	1,719	2,327	2,377
„ Phytin- „	1,724	1,748	2,398	2,425
„ Casein- „ 1. Periode	1,753	1,753	2,419	2,419
„ „ „ 6. „	1,716	1,753	2,372	2,419
„ Fütterung von Dinatriumphosphat	1,755	1,761	2,432	2,438
„ P_2O_5-armer Fütterung	1,745	1,752	2,362	2,384

[1]) Man kann darüber verschiedener Meinung sein, ob man zu dieser Besprechung die Zahlen, in denen die Änderungen der Lactation berücksichtigt worden sind (korrigierte Zahlen), heranziehen muß, oder die unkorrigierten. Ich halte die korrigierten Werte für die richtigeren, denn im Verlaufe der Lactation ändert sich nicht nur die Milchmenge, sondern auch die einzelnen Bestandteile der Milchtrockensubstanz erfahren Verschiebungen, die nicht in der Fütterung, sondern in den durch die Lactation bedingten Veränderungen ihre Ursache haben. Will man

Der prozentische Gehalt der Milchasche an Kalk und Phosphorsäure geht aus folgender Tabelle hervor:

	CaO		P_2O_5	
	unkorr.	korrig.	unkorr.	korrig.
Ziege A.				
Bei Lecithin-Fütterung	17,19	17,05	24,39	24,39
„ Phytin- „	17,47	17,35	24,46	24,45
„ Casein- „ 1. Periode	17,20	17,20	24,40	24,40
„ „ „ 8. „	17,45	17,20	24,43	24,40
„ Nuclein „	17,41	17,21	24,47	24,43
„ Fütterung von nucleinsaurem Natrium	17,36	17,21	24,47	24,43
„ Dinatriumphosphatbeigabe	17,32	17,27	24,38	24,36
„ P_2O_5-armer Fütterung	17,04	16,99	24,38	24,38
Ziege B.				
Bei Lecithin-Fütterung	25,43	25,88	35,22	35,78
„ Phytin- „	25,91	26,18	36,04	36,32
„ Casein- „ 1. Periode	26,67	26,67	36,81	36,81
„ „ „ 6. „	26,42	26,67	36,53	36,81
„ Dinatriumphosphatfütterung	25,57	25,68	35,43	35,55
„ P_2O_5-armer Fütterung	27,34	27,25	37,01	37,05

Wie diese Zahlen dartun, ist bei Ziege A eine nahezu vollständige Konstanz in den einzelnen Fütterungsabschnitten zu verzeichnen. Bei Ziege B ist sie nicht ganz so gut; aber auch hier sind die Unterschiede so gering, daß sie zweifellos in die Fehlergrenze fallen, und von einem Einfluß der org. oder anorg. Phosphorverbindungen auf den Kalk- und Phosphorsäuregehalt der Milchasche kann um so weniger die Rede sein, als der prozentische Gehalt der Milch an den genannten Verbindungen gerade in der Periode mit phosphorsäurearmer Fütterung am höchsten ist. Wir konstatieren daher, daß weder die organischen, noch die anorganischen Phosphorverbindungen den prozentischen Gehalt der Milchasche an Kalk- und Phosphorverbindungen geändert haben.

daher lediglich den Einfluß der Fütterung feststellen, so muß man die Zahlen nehmen, bei denen andere Ursachen der Änderung in der Zusammensetzung der Milch ausgeschaltet sind, und dies ist der Fall bei den korrigierten Ertragszahlen. Ich habe aber in obiger Tabelle auch die Zahlen aufgeführt, die bei Benutzung der unkorrigierten Werte erhalten wurden, die übrigens das gleiche Bild liefern wie die korrigierten.

Zusammenfassung der Resultate.

1. Keine der von mir geprüften organischen oder anorganischen Phosphorverbindungen — Lecithin, Phytin, Casein, Nuclein, Nucleinsäure und Dinatriumphosphat — hat einen spezifischen Einfluß auf die Tätigkeit der Milchdrüse auszuüben vermocht. Eine dahingehende Wirkung trat nicht einmal im Vergleich zu einem phosphorsäurearmen Futter in Erscheinung.

2. Die von mir geprüften Phosphorträger haben weder die Milchmenge steigern können, noch die Menge der Milchbestandteile. Auch die Zusammensetzung der Milchtrockensubstanz blieb von ihrer Zufütterung unberührt.

3. Die geprüften Phosphorverbindungen haben weder den absoluten, noch den prozentischen Kalk- und Phosphorsäuregehalt der Milchasche zu beeinflussen vermocht.

4. Die organischen Phosphorverbindungen haben keine bessere Wirkung erzielen lassen, als die anorganischen, so daß diese Versuche als ein weiterer Beweis dafür dienen können, daß der tierische Organismus auch mittels anorganischer Phosphate seinen Phosphorsäurebedarf zu decken vermag. Man kann daher den weitgehenden Ansprüchen, die sehr milchergiebige Kühe an den Kalk- und Phosphorsäuregehalt des Futters stellen, durch Beifütterung resorbierbarer anorganischer Phosphate gerecht werden, wenn die Futterration den für die Erhaltungs- und Produktionszwecke nötigen Bedarf an diesen Stoffen nicht vollständig deckt, ohne besorgen zu müssen, daß der Milchbildungsprozeß Schaden nimmt.

Anhang.

Berechnung des Verzehrs an verdaulichen Nährstoffen.

Tabelle I.

Ziege A.

	Trock.-Subst. g	Roh-protein g	Rein-eiweiß g	Fett g	Roh-faser g	N-freie Subst. g	Asche g
			1. Periode.				
Einnahmen durchs Futter .	1128,6	225,25	203,52	54,30	206,9	580,6	61,46
Ausgaben durch Kot . . .	309,0	41,56[1]	41,56[1]	12,10	126,7	106,5	31,49
Verzehr an verd. Nährstoffen	819,6	183,69	161,96	42,20	80,2	474,1	29,97
			2. Periode.				
Einnahmen durchs Futter .	113,24	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	326,2	39.94	39,94	14,80	127,8	116,4	32,44
Verzehr an verd. Nährstoffen	806,2	176,58	154,85	40,52	79,1	460,0	44,63
			3. Periode.				
Einnahmen durchs Futter .	1132,4	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	321,1	42,31	42,31	14,25	122,0	116,7	33,11
Verzehr an verd. Nährstoffen	811,3	174,21	152,48	41,07	84,9	459,7	43,96
			4. Periode.				
Einnahmen durchs Futter .	1132,4	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	318,8	41,06	41,06	17,10	117,2	121,0	29,78
Verzehr an verd. Nährstoffen	813,6	175,46	153,73	38,22	89,7	455,4	47,29
			5. Periode.				
Einnahmen durchs Futter .	1132,4	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	351,8	44,31	44,31	16,09	132,8	128,1	33,35
Verzehr an verd. Nährstoffen	780,6	172,21	150,48	39,23	74,1	448,3	43,72
			6. Periode.				
Einnahmen durchs Futter .	1132,4	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	346,4	42,94	42,94	17,47	125,0	127,4	35,02
Verzehr an verd. Nährstoffen	786,0	173,58	151,85	37,85	81,9	449,0	42,05
			7. Periode.				
Einnahmen durchs Futter .	1132,4	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	343,8	41,82	41,82	16,05	128,5	122,5	35,72
Verzehr an verd. Nährstoffen	788,6	174,70	152,97	39,27	78,4	453,9	41,35
			8. Periode.				
Einnahmen durchs Futter .	1128,6	225,25	203,52	54,30	206,9	580,6	61,46
Ausgaben durch Kot . . .	349,0	41,13	41,13	16,80	127,9	123,3	37,72
Verzehr an verd. Nährstoffen	779,6	184,12	162,39	37,50	79,0	457,3	23,74

[1]) Da beim Trocknen des Kotes Stickstoffverluste auftreten, benutzen wir nicht den im getrockneten Mischkot ermittelten Stickstoffgehalt, sondern die im frischen Kot festgestellte Stickstoffmenge.

Tabelle II.

Ziege B.

	Trock.-Subst. g	Roh-protein g	Rein-eiweiß g	Fett g	Roh-faser g	N-freie Subst. g	Asche g
1. Periode.							
Einnahmen durchs Futter .	1128,6	225,25	203,52	54,30	206,9	580,6	61,46
Ausgaben durch Kot . . .	370,9	47,75	47,75	17,19	144,0	132,8	37,57
Verzehr an verd. Nährstoffen	757,7	177,50	155,77	37,11	62,9	447,8	23,89
2. Periode.							
Einnahmen durchs Futter .	1132,4	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	362,8	49,87	49,87	17,08	144,1	127,7	33,58
Verzehr an verd. Nährstoffen	769,6	166,65	144,92	38,24	62,8	448,7	43,49
3. Periode.							
Einnahmen durchs Futter .	1132,4	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	376,5	46,75	46,75	18,75	151,9	137,9	33,16
Verzehr an verd. Nährstoffen	755,9	169,77	148,04	36,57	55,0	438,5	43,91
4. Periode.							
Einnahmen durchs Futter .	1132,4	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	353,4	39,81	39,81	18,12	140,0	122,4	35,84
Verzehr an verd. Nährstoffen	779,0	176,71	154,98	37,20	66,9	454,0	41,23
5. Periode.							
Einnahmen durchs Futter .	1132,4	216,52	194,79	55,32	206,9	576,4	77,07
Ausgaben durch Kot . . .	376,4	42,94	42,94	17,93	145,4	132,5	37,94
Verzehr an verd. Nährstoffen	756,0	173,58	151,85	37,39	61,5	443,9	39,13
6. Periode.							
Einnahmen durchs Futter .	1128,6	225,25	203,52	54,30	206,9	580,6	61,46
Ausgaben durch Kot . . .	358,1	43,31	43,31	16,91	138,3	126,0	37,51
Verzehr an verd. Nährstoffen	770,5	181,94	160,21	37,39	68,6	454,6	23,95

Tabelle III.

Ziege A, 1. Periode, Casein.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch: Trock.-Subst. %	Analyse der Tagesmilch: Fett %	Pro Tag prod. Menge: Trock.-Subst. g	Pro Tag prod. Menge: Fett g
20. VI.	21,5	35,0	4380	851	1434	28,0	11,70	3,70	167,8	53,05
21. „	19,5		1000	928	1587	29,0	12,66	4,30	200,9	68,24
22. „	18,0		2350	740	1413	28,0	11,47	3,50	162,1	49,46
23. „	18,0		5490	437	1302	28,0	11,47	3,50	149,4	45,57

Tabelle III (Fortsetzung).

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Fett g
24. VI.	17,5		3750	577	1354	27,8	11,18	3,30	151,4	44,68
25. „	18,0		2800	1257	1721	28,6	12,03	3,85	207,0	66,26
26. „	16,0		2200	1090	1653	28,0	11,47	3,50	189,6	57,86
27. „	16,0		5320	912	1615	28,6	11,85	3,70	191,4	59,76
28. „	17,0		1400	878	1512	28,4	11,69	3,60	176,8	54,44
29. „	18,5		2760	890	1632	28,4	11,62	3,55	189,6	57,94
30. „	19,0		4500	862	1614	28,4	11,98	3,85	193,4	62,14
1. VII.	14,5		5400	775	1428	27,6	11,12	3,30	158,8	47,13
2. „	16,5	35,5	3220	817	1568	28,0	11,82	3,80	185,4	59,60
Mittel	17,7	35,3	3428	847	1525	28,2	11,70	3,65	178,7	55,86

Tabelle IV.

Ziege A, 2. Periode, Dinatriumphosphat.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Fett g
20. VII.	20,0	35,0	3350	867	1547	29,0	12,18	3,90	188,4	60,32
21. „	22,0		3440	800	1502	29,5	12,73	4,25	191,2	63,84
22. „	23,0		3200	736	1404	30,0	13,27	4,60	186,3	64,58
23. „	17,0		4600	540	1302	29,5	12,61	4,15	164,2	54,04
24. „	19,5		4100	747	1271	28,0	12,30	4,00	156,4	50,84
25. „	20,0		3740	874	1421	29,0	12,30	4,00	174,8	56,84
26. „	19,5		3250	932	1524	29,0	12,13	3,85	184,9	58,67
27. „	19,5		2200	1007	1382	28,5	11,65	3,55	161,0	49,06
28. „	21,5		3010	899	1392	29,0	12,18	3,90	169,6	54,29
29. „	21,0		3920	745	1536	28,5	11,88	3,75	182,5	57,61
30. „	21,5		5260	847	1531	28,5	11,83	3,70	181,1	56,65
31. „	22,0		2400	627	1487	27,5	10,91	3,15	162,2	46,84
1. VIII.	21,0		5200	673	1505	28,5	12,00	3,85	180,6	57,94
2. „	22,0		4260	930	1644	29,0	12,30	4,00	202,2	65,76
3. „	21,5		3590	907	1683	28,5	11,83	3,70	199,1	62,27
4. „	21,0		3000	800	1466	28,5	11,95	3,80	175,2	55,71
5. „	19,0		5050	832	1508	29,0	12,13	3,85	183,0	58,06
6. „	17,0		4060	885	1508	29,5	12,73	4,25	192,0	64,10
7. „	18,5		3500	780	1455	29,0	12,36	4,05	179,9	58,94
8. „	18,0		4800	807	1448	28,5	11,71	3,60	169,6	52,10
9. „	19,0		2800	600	1391	29,5	12,67	4,20	176,2	58,42
10. „	19,0		3800	652	1367	29,0	12,42	4,10	169,8	56,06
11. „	18,5	36,0	3300	637	1331	28,5	11,77	3,65	156,7	48,58
Mittel	20,0	35,5	3732	788	1461	28,9	12,17	3,91	177,7	57,04

Tabelle V.

Ziege A, 3. Periode, phosphorsäurearmes Futter.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Analyse der Tagesmilch Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Pro Tag prod. Menge Fett g
24. VIII.	18,0	36,0	2540	895	1336	28,5	11,59	3,50	154,8	46,76
25. „	21,5		3400	783	1487	29,0	12,36	4,05	183,8	60,22
26. „	20,0		3050	695	1460	29,0	12,43	4,10	181,5	59,86
27. „	16,5		3300	830	1419	29,0	12,66	4,30	179,6	61,02
28. „	17,0		2430	627	1338	28,5	12,24	4,05	163,8	54,19
29. „	18,5		2700	638	1328	28,5	12,06	3,90	160,2	51,80
30. „	18,0		3500	1005	1437	28,0	11,64	3,65	167,3	52,45
31. „	17,0		4100	1168	1422	28,5	12,00	3,85	170,7	54,75
1. IX.	16,0		3280	1222	1395	28,5	12,24	4,05	170,8	56,50
2. „	18,5		2230	1077	1213	28,0	12,00	3,95	145,6	47,92
3. „	19,0	36,0	1810	909	1175	29,0	13,20	4,75	155,1	55,82
Mittel	18,2	36,0	2940	895	1364	28,6	12,22	4,01	166,6	54,67

Tabelle VI.

Ziege A, 4. Periode, Phytin.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Analyse der Tagesmilch Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Pro Tag prod. Menge Fett g
9. IX.	15,0	36,0	2800	762	1126	33,5	13,97	4,45	157,3	50,11
10. „	15,0		4000	850	1076	33,0	14,15	4,70	152,2	50,58
11. „	15,0		2740	662	1044	33,0	14,38	4,90	150,1	51,16
12. „	14,0		3580	1013	1178	33,0	13,66	4,30	160,9	50,66
13. „	15,0		4020	848	1166	33,0	13,54	4,20	157,9	48,98
14. „	15,0		2800	863	1124	33,5	13,91	4,40	156,4	49,46
15. „	16,0		3630	765	1106	33,5	14,09	4,55	155,9	50,34
16. „	17,0		4000	840	1136	33,0	14,02	4,60	159,3	52,26
17. „	16,5		3140	612	958	33,5	14,33	4,75	137,3	45,50
18. „	16,0		2350	612	1078	33,0	14,21	4,75	153,2	51,22
19. „	18,0		3490	625	1279	33,5	14,21	4,65	181,8	59,48
20. „	16,5		4830	1100	1102	33,5	14,33	4,75	157,9	52,35
21. „	16,0		3850	1047	1135	33,0	14,44	4,95	163,9	56,19
22. „	12,0		1140	1003	1105	33,0	14,26	4,80	157,6	53,04
23. „	12,0	35,5	3360	1002	1060	33,0	14,50	5,00	153,7	53,01
Mittel	15,3	35,8	3316	840	1111	33,2	14,13	4,65	157,0	51,62

Tabelle VII. Ziege A, 5. Periode, nucleinsaures Natrium.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Fett g
29. IX.	17,0	36,0	4500	875	926	33,5	15,23	5,50	141,0	50,92
30. „	18,0		4600	815	1049	33,0	14,87	5,30	156,0	55,60
1. X.	17,5		3730	930	1072	32,5	14,50	5,10	155,4	54,68
2. „	17,0		3400	887	1041	32,0	14,31	5,05	149,0	52,58
3. „	15,0		3750	—	1062	32,5	14,44	5,05	153,4	53,64
4. „	16,0		4230	952	1082	32,5	14,44	5,05	156,3	54,65
5. „	16,0		1220	747	1094	32,5	14,14	4,80	154,7	52,52
6. „	14,5		3800	732	1061	32,5	14,08	4,75	149,4	50,41
7. „	16,0		4200	983	1197	32,0	13,77	4,60	164,8	55,07
8. „	15,5	36,5	3550	929	1235	32,0	13,77	4,60	170,1	56,82
Mittel	16,3	36,3	3698	872	1081	32,5	14,36	4,98	155,0	53,69

Tabelle VIII. Ziege A, 6. Periode, Lecithin.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Fett g
21. X.	13,0	37,0	3000	1168	1181	30,5	12,98	4,25	153,3	50,20
22. „	13,0		3770	1334	1177	30,5	13,22	4,45	155,6	52,38
23. „	12,5		3340	1281	1048	32,0	14,37	5,10	150,6	53,46
24. „	12,5		3510	1326	1131	31,0	13,94	4,95	157,7	56,00
25. „	11,5		3620	1298	1080	31,5	14,36	5,20	155,1	56,17
26. „	13,0		2790	1153	1010	32,0	14,61	5,30	147,6	53,53
27. „	13,0		3800	1123	1048	31,5	14,31	5,15	150,0	53,98
28. „	13,5		2750	926	1039	31,5	14,19	5,05	147,4	52,47
29. „	15,0		3770	902	1144	31,0	13,58	4,65	155,4	53,20
30. „	16,0		3680	1016	1068	32,0	14,25	5,00	152,2	53,41
31. „	14,0	38,0	3830	1030	1062	32,5	14,44	5,05	153,4	53,64
Mittel	13,4	37,5	3442	1142	1090	31,5	14,03	4,92	152,6	53,49

Tabelle IX. Ziege A, 7. Periode, Nuclein.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Fett g
11. XI.	9,0	38,0	3270	850	993	30,5	13,94	5,05	138,4	50,15
12. „	8,0		2820	980	984	30,5	13,99	5,10	137,7	50,18
13. „	9,0		3400	713	1029	30,0	13,69	4,95	140,9	50,94
14. „	9,5		4020	782	978	30,0	13,87	5,10	135,6	49,88
15. „	9,0		2510	898	940	30,5	14,06	5,15	132,2	48,41
16. „	9,0		3000	920	1031	30,0	13,81	5,05	142,4	52,07
17. „	9,0	38,5	3550	724	1043	30,0	13,75	5,00	143,4	52,15
Mittel	8,9	38,3	3224	838	1000	30,2	13,87	5,06	138,7	50,54

Tabelle X.

Ziege A, 8. Periode, Casein.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch		Pro Tag prod. Menge	
							Trock.-Subst. %	Fett %	Trock.-Subst. g	Fett g
1. XII.	10,0	38,0	3200	840	1045	30,0	13,51	4,80	141,2	50,16
2. „	9,0		3620	958	904	30,5	14,41	5,45	130,3	49,27
3. „	9,0		2750	864	921	30,5	14,36	5,40	132,3	49,73
4. „	8,0		4100	802	990	30,0	14,35	5,50	142,1	54,45
5. „	9,0		3020	876	1002	30,0	13,63	4,90	136,6	49,10
6. „	9,0		4050	772	995	30,5	14,30	5,35	142,3	53,23
7. „	9,0		2500	917	907	31,0	14,60	5,50	132,4	49,88
8. „	10,0		2100	956	1001	30,0	13,63	4,90	136,4	49,05
9. „	10,0		2400	765	1003	30,0	13,57	4,85	136,1	48,65
10. „	9,0		2800	1020	979	30,5	14,47	5,50	141,7	53,84
11. „	10,0		3240	745	993	30,5	14,36	5,40	142,6	53,62
12. „	10,5		3820	842	894	31,0	14,84	5,70	132,7	50,96
13. „	11,5		2900	865	869	31,0	14,89	5,75	129,4	49,97
14. „	10,0		3000	923	875	31,0	14,60	5,50	127,8	48,13
15. „	11,0	39,0	3460	875	869	31,0	14,72	5,60	127,9	48,67
Mittel	9,7	38,5	3131	868	950	30,5	14,28	5,34	135,8	50,58

Tabelle XI.

Ziege B, 1. Periode, Casein.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch		Pro Tag prod. Menge	
							Trock.-Subst. %	Fett %	Trock.-Subst. g	Fett g
19. VI.	20,0	35,0	2400	828	1580	28,0	10,62	2,80	167,8	44,24
20. „	21,5		3020	905	1530	28,0	10,62	2,80	162,5	42,83
21. „	19,5		3850	625	1443	28,5	11,11	3,10	160,3	44,73
22. „	18,0		3500	586	1574	28,5	11,41	3,35	179,6	52,74
23. „	18,0		2950	642	1705	28,0	11,04	3,15	188,2	53,72
24. „	17,5		4260	905	1709	28,0	11,16	3,25	190,7	55,54
25. „	18,0		3500	1230	1702	28,0	10,86	3,00	184,8	51,06
26. „	16,0		4040	1331	1638	28,5	11,11	3,10	182,0	50,78
27. „	16,0		2300	986	1515	28,5	10,87	2,90	164,6	43,92
28. „	17,0		4100	857	1599	28,5	10,99	3,00	175,7	47,98
29. „	18,5		1700	956	1730	28,5	10,63	2,70	183,9	46,71
30. „	19,0		4350	902	1712	28,5	10,63	2,70	182,0	46,22
1. VII.	14,5		2600	881	1515	29,0	10,87	2,80	164,6	42,40
2. „	16,5		2420	710	1472	29,0	10,51	2,50	154,7	36,80
3. „	15,0	35,5	1200	889	1670	28,5	10,75	2,80	179,5	46,75
Mittel	17,7	35,3	3080	882	1606	28,5	10,88	2,93	174,7	47,08

Tabelle XII.

Ziege B, 2. Periode, Dinatriumphosphat.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Fett g
21. VII.	22,0	35,0	5780	941	1771	25,0	10,05	2,95	178,0	52,24
22. "	23,0		5000	844	1695	26,0	10,18	2,85	172,5	48,31
23. "	17,0		5400	731	1740	25,5	10,05	2,85	174,9	49,60
24. "	19,5		6000	1156	1690	26,0	10,23	2,90	172,9	49,00
25. "	20,0		4890	873	1602	27,0	10,91	3,25	174,8	52,06
26. "	19,5		5490	1008	1725	25,5	10,23	3,00	176,5	51,75
27. "	19,5		6550	924	1768	25,0	9,98	2,90	176,5	51,26
28. "	21,5		5970	848	1567	28,0	10,38	2,60	162,7	40,76
29. "	21,0		5250	706	1683	26,0	10,66	3,25	179,4	54,70
30. "	21,5		7060	927	1730	25,0	10,34	3,20	178,9	55,36
31. "	22,0		5550	901	1542	28,5	11,11	3,10	171,3	47,80
1. VIII.	21,0		6000	913	1648	26,0	10,18	2,85	167,8	46,97
2. "	22,0		6060	898	1565	28,0	10,99	3,10	172,0	48,51
3. "	21,5		4950	931	1677	25,5	10,05	2,85	168,5	47,80
4. "	21,0		4550	791	1663	26,0	10,23	2,90	170,1	48,22
5. "	19,0		4400	973	1489	29,0	11,05	2,95	164,5	43,93
6. "	17,0		5100	904	1621	26,0	10,18	2,85	165,0	46,20
7. "	18,5		3300	876	1517	27,0	10,42	2,85	158,1	43,23
8. "	18,0		4140	990	1552	27,0	10,61	3,00	164,7	46,56
9. "	19,0		3500	862	1607	26,5	10,12	2,70	162,6	43,38
10. "	19,0	36,0	4950	956	1668	26,0	10,06	2,75	167,8	45,87
Mittel	20,1	35,5	5230	903	1644	26,4	10,38	2,94	170,5	48,27

Tabelle XIII.

Ziege B, 3. Periode, phosphorsäurearme Fütterung.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Fett g
22. VIII.	20,5	36,5	2550	1309	1115	34,0	13,97	4,35	155,8	48,51
23. "	17,0		4020	1666	985	36,5	15,03	4,70	148,0	46,30
24. "	18,0		4000	1658	1076	35,0	14,47	4,55	155,7	48,96
25. "	21,5		3030	1343	1123	34,5	13,67	4,00	153,5	44,92
26. "	20,0		2400	1258	1162	34,0	13,67	4,10	158,8	47,65
27. "	16,5		3700	1236	1130	34,5	14,10	4,35	159,3	49,17
28. "	17,0		1800	878	1064	35,5	14,54	4,50	154,7	47,89
29. "	18,5		2400	989	1081	35,5	14,65	4,60	158,3	49,73
30. "	18,0		2100	1483	1131	34,5	13,98	4,25	158,1	48,07
31. "	17,0		2500	736	1024	35,5	14,23	4,25	145,7	43,53
1. IX.	16,0	37,0	2370	920	973	36,0	14,48	4,35	140,9	42,33
Mittel	18,2	36,8	2806	1225	1078	35,1	14,62	4,36	157,1	47,00

Tabelle XIV.

Ziege B, 4. Periode, Phytin.

Datum	Stall-temp.	Lebend-gewicht	Wasser-verzehr	Kot-ausscheid.	Milch-menge	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch		Pro Tag prod. Menge	
							Trock.-Subst.	Fett	Trock.-Subst.	Fett
1910	°C	kg	g	g	g		%	%	g	g
27. IX.	15,0	36,0	3680	772	1101	31,5	12,92	4,00	142,2	44,04
28. „	17,0		4700	746	1064	32,0	13,29	4,20	141,4	44,70
29. „	17,0		3900	786	1162	31,5	12,80	3,90	148,7	45,32
30. „	18,0		4090	808	1108	32,0	13,16	4,10	145,8	45,43
1. X.	17,5		4970	808	1132	31,5	12,92	4,00	146,3	45,29
2. „	17,0		4580	846	1067	32,0	13,29	4,20	141,8	44,81
3. „	15,0		3930	759	1026	32,5	13,41	4,20	137,6	43,10
4. „	16,0		4400	680	1073	32,0	13,05	4,00	140,0	42,92
5. „	16,0		2300	739	1068	32,0	13,29	4,20	142,0	44,86
6. „	14,5		5050	796	1086	32,0	13,16	4,10	142,9	44,53
7. „	16,0		4200	819	1086	32,0	13,22	4,15	143,6	45,07
8. „	15,5		4500	865	1021	32,5	13,29	4,10	135,7	41,86
9. „	15,5		4470	695	1031	32,5	13,17	4,00	135,8	41,24
10. „	16,0		2700	707	1094	32,0	12,81	3,80	140,1	41,58
11. „	12,0	36,5	2200	975	1075	32,0	12,93	3,90	139,0	41,92
Mittel	15,9	36,3	3978	787	1080	32,0	13,11	4,06	141,5	43,78

Tabelle XV.

Ziege B, 5. Periode, Lecithin.

Datum	Stall-temp.	Lebend-gewicht	Wasser-verzehr	Kot-ausscheid.	Milch-menge	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch		Pro Tag prod. Menge	
							Trock.-Subst.	Fett	Trock.-Subst.	Fett
1910	°C	kg	g	g	g		%	%	g	g
19. X.	13,0	37,0	3460	828	944	33,0	14,08	4,65	132,9	43,90
20. „	14,0		5730	866	1032	32,0	13,52	4,40	139,5	45,41
21. „	13,0		5000	1273	990	32,0	13,89	4,70	137,5	46,53
22. „	13,0		2490	1118	930	33,0	14,26	4,80	132,6	44,64
23. „	12,5		2200	1256	962	32,5	13,96	4,65	134,3	44,74
24. „	12,5		3750	1340	958	33,5	14,14	4,60	135,5	44,07
25. „	11,5		4150	1220	923	33,0	14,02	4,60	129,4	42,46
26. „	13,0		3230	1183	869	34,0	14,57	4,85	126,6	42,15
27. „	13,0		4480	1165	876	34,0	14,57	4,85	127,6	42,49
28. „	13,5		4130	1252	962	33,0	14,14	4,70	136,0	45,22
29. „	15,0	38,0	3980	1077	966	33,0	14,14	4,70	136,6	45,40
Mittel	13,1	37,5	3873	1143	947	33,0	14,12	4,70	133,5	44,28

Tabelle XVI.

Ziege B, 6. Periode, Casein.

Datum 1910	Stall-temp. °C	Lebend-gewicht kg	Wasser-verzehr g	Kot-ausscheid. g	Milch-menge g	Spez. Gew.	Analyse der Tagesmilch Trock.-Subst. %	Analyse der Tagesmilch Fett %	Pro Tag prod. Menge Trock.-Subst. g	Pro Tag prod. Menge Fett g
9. XI.	12,0	38,0	3830	851	933	32,5	13,83	4,55	128,9	42,45
10. „	11,0		2770	874	902	32,5	13,77	4,50	124,2	40,60
11. „	9,0		3000	778	891	33,0	14,26	4,80	127,1	42,77
12. „	8,0		1900	828	876	33,0	14,33	4,85	125,5	42,49
13. „	9,0		2300	740	859	33,0	14,45	4,95	124,1	42,52
14. „	9,5		2200	811	883	33,0	14,38	4,90	127,0	43,27
15. „	9,0		2090	898	903	33,0	14,08	4,65	127,1	42,00
16. „	9,0		2560	918	922	32,0	13,77	4,60	127,0	42,42
17. „	9,0		2000	961	877	33,0	14,33	4,85	125,7	42,54
18. „	9,0		2400	988	831	33,5	14,56	4,95	121,0	41,14
19. „	9,0		3100	921	841	33,5	14,63	5,00	123,0	42,05
20. „	9,0		3300	918	926	32,0	13,89	4,70	128,6	43,53
21. „	9,5		2560	936	896	33,0	14,38	4,90	128,8	43,90
22. „	8,0		2380	1406	807	33,5	14,63	5,00	118,1	40,36
23. „	9,0	38,5	2680	831	736	34,0	15,00	5,20	110,4	38,28
Mittel	9,3	38,3	2605	911	872	33,0	14,28	4,83	124,5	42,03

Untersuchungen über den Kalkgehalt des Zellkerns.

Von

Clemens Hörhammer.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.)

(*Eingegangen am 7. Februar 1912.*)

O. Loew hat in seiner Abhandlung: Die chemische Energie der lebenden Zellen[1]) wohl zum erstenmal die Ansicht ausgesprochen, daß der Zellkern Ca-haltig, das Protoplasma hingegen Ca-frei sei. Die erste Veranlassung zur Aufstellung seiner These fand O. Loew bei seinen Studien über die Einwirkung neutraler Oxalate auf Algen. Er beobachtete, daß eine 2 $^0/_0$ ige Lösung von neutralem, oxalsaurem Kali in 5 Minuten auf den Zellkern von Spyrogyren in der Art wirkt, daß dieser unter bedeutender Contraction abstirbt. Er glaubte auch zu erkennen, daß diese Kerncontraction anderer Natur sei als bei hypertonischen Lösungen und zog hieraus den Schluß, daß an der Organisation des Zellkerns eine Verbindung von Calcium mit Proteinstoffen beteiligt sein müsse. Durch die Einwirkung des Oxalates wird dem Kern sein Calcium entzogen, das durch das Kalium des Oxalates nicht ersetzbar ist, und dadurch eine Änderung der Imbibitionskapazität herbeiführt, gefolgt von einer Strukturstörung des Kerns und Eintritt des Zelltodes.

Nach diesen Beobachtungen stellte O. Loew eine Reihe von Ergebnissen zusammen, die geeignet erscheinen, der Theorie eine sichere Grundlage zu schaffen.

Loew wies bereits früher nach, daß Bakterien und Hefe des Calciums nicht bedürfen[2]). Ferner zeigte Molisch[3]) fast gleichzeitig mit Loew,

---

[1]) O. Loew, Die chemische Energie der lebenden Zellen. Wissenschaftl. Verlag von Dr. E. Wolff, München 1899.

[2]) Centralbl. f. Bakt. 12, 362 und 463 und Flora 1892, 374. 390.

[3]) Molisch, Wiener akad. Ber. 104 und Loew, botan. Centralbl. 1895, Nr. 52.

daß einige tiefstehende Algenformen in kalkfreier Lösung gedeihen. Demgemäß werden diese Organismen durch neutrale Oxalate nicht geschädigt. Ganz ähnliche Erscheinungen wie die Zellkerne in neutraler Oxalatlösung weisen auch die Chlorophyllkörper auf. Daraus schloß Loew, daß auch in den Chlorophyllkörpern sich Calcium befinden müsse. Tatsächlich stimmt damit überein, daß grüne Blätter am kalkhaltigsten sind. Etiolierte Blätter enthalten weniger Calcium als grüne Blätter derselben Pflanze. Die Kiefernnadeln bleiben bei Kalkmangel bedeutend zurück hinter ihrer normalen Länge. Molisch zeigte ferner, daß Calcium nicht durch das so nahe verwandte Strontium ersetzbar ist und daß dabei gerade Kernfunktionen, wie die Ausbildung der Querwände bei Zellteilung, am deutlichsten gestört erscheinen.

Durch Vergleichung verschiedener, voneinander ganz unabhängiger Analysen tierischer Organe fand Loew die merkwürdige Tatsache: je zellreicher ein Organ ist, um so mehr Calcium enthält es. Also müssen Drüsen den höchsten Kalkgehalt aufweisen. Nach Oidtmann[1]) findet sich in der Leber der Säugetiere in 1000 Teilen 0,284 Ca, während der an Zellkernen arme Muskel nach Analysen von Katz[2]) nur 0,0685 Ca enthält, also $3^1/_2$mal weniger als die Leber.

Embryonen und junge Tiere haben kernreichere Muskeln als erwachsene, daher auch einen höheren Ca-Gehalt. Muskeln von Kälbern ind Ca-reicher als die des ausgewachsenen Rindes.

Die Muskeln der Fische und Batrachier sind kernreicher als die der Säugetiere; damit stimmt überein, daß bei Kaltblütern mehr Kalk gefunden wird, und zwar fast um das 2 bis 3fache:

1000 Teile Froschmuskeln enthalten 0,1566 Ca,
1000 „ Aalmuskeln „ 0,3913 Ca[3]).

Die Gehirnrinde enthält als der zellkernreichere Teil mehr Calcium als die weiße Substanz:

1000 Teile Hirnrinde vom Kalb enthalten 0,263 Ca,
1000 „ weiße Substanz „ „ „ 0,041 Ca[4]).

Loew hat vor kurzem erst eine genaue Zusammenstellung dieser und weiterer Tatsachen, die für seine Calciumtheorie sprechen, erscheinen lassen, auf die ich hiermit besonders verweisen möchte[5]).

Wenn auch von Oskar Loew eine Reihe von Tatsachen für seine Theorie erbracht wurden, daß der Zellkern Ca-haltig

---

[1]) Oidtmann, Preisarbeit. Würzburg 1858.
[2]) Katz, Arch. f. d. ges. Physiol. 63.
[3]) Katz, Arch. f. d. ges. Physiol. 63.
[4]) Toyenaga, Bulletin, College of Agriculture 6, Tokio 1904.
[5]) O. Loew, Über die physiol. Rolle der Calciumsalze. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 49. — Ferner O. Loew, Über die Giftwirkung von oxalsauren Salzen und die physiol. Funktion des Calciums. Diese Zeitschr. 38, 226, 1912.

sei, so dürfte bei der Bedeutung dieser Frage neues Beweismaterial nicht unerwünscht sein.

In den roten Blutkörperchen liegt ein Material vor, das infolge der fehlenden Interzellularsubstanz zu einer exakten Untersuchung geeignet ist. Da nun die roten Blutkörperchen der Säugetiere kernlos, die der Kaltblüter und Vögel kernhaltig sind, so muß eine Analyse derselben auf ihren Kalkgehalt die gewünschten Aufschlüsse geben.

Zu meinen nachstehenden Untersuchungen verwendete ich Blutkörperchen vom Rinde und solche vom Huhn. Von der Möglichkeit, die Kerne der Vogelblutkörperchen nach einer der bekannten Methoden zu isolieren und sie allein zu untersuchen, wurde Abstand genommen.

Alle Analysen wurden nach der von Aron[1]) vorgeschlagenen Methode mit einer geringen Modifikation gemacht. Die Methode der Kalkbestimmung beruht bei Aron darauf, daß die organische Substanz in einem Gemenge gleicher Teile konz. Schwefel- und Salpetersäure verbrannt, das Calcium als Sulfat durch Alkohol gefällt, dann geglüht und gewogen wird. Wir modifizierten die Methode insofern, als wir das Calcium nicht gewichtsanalytisch, sondern maßanalytisch bestimmten. Es wurden die gewaschenen Blutkörperchen mit einem Gemenge von H_2SO_4 und HNO_3 in vorgeschriebener Weise in einem Jenenser Kölbchen verbrannt. Nach Abdampfen der HNO_3 wurde der Kölbcheninhalt in ein Becherglas gebracht und mit 5 bis 6facher Menge absol. Alkohol versetzt und längere Zeit auf dem Wasserbade erhitzt. Es entstand, besonders bei größeren Blutmengen, ein starker, braungefärbter Niederschlag. Dieser wurde filtriert und mit 85% Alkohol säurefrei gewaschen.

Da dieser Niederschlag nicht nur Calciumsulfat, sondern auch andere Salze, namentlich Eisensalze enthielt, war die Veraschung und Wägung als CaO, wie es Aron in seinen Analysen machte, unmöglich. Es wurde deshalb der Filterrückstand mit ClH wiederholt sorgfältig ausgezogen, wobei die größte Menge des Niederschlages in Lösung ging. Hierauf wurde mit Br-Wasser oxydiert und Ammoniak im Überschuß zugegeben Beim Kochen fallen die Eisensalze aus, die auch beim Neutralisieren mit Essigsäure nicht wieder in Lösung gingen und

[1]) Hans Aron, diese Zeitschr. 4, 268, 1906.

abfiltriert wurden, so daß ein wasserklares Filtrat resultierte. Hierzu kam nun oxalsaures Ammonium, wobei nach 24stündigem Stehen das Ca als oxalsaurer Kalk ausfiel. Dieser wurde abfiltriert auf gehärtetem Filter, von Oxalsäure frei gewaschen, mit H_2SO_4 gelöst und nun indirekt durch Bestimmung der Oxalsäure mit $^n/_{10}$-Kaliumpermanganat titriert.

Das Blut, das zur Verwendung kam, wurde auf das sorgfältigste von allen Fibringerinnseln mittels Filtration durch Glaswolle befreit und dann mit physiol. ClNa-Lösung etwa 6 bis 8 mal mit einer elektrisch betriebenen Zentrifuge völlig vom Serum freigewaschen. Außerdem werden auch die Leukocyten, die sich anfangs beim Zentrifugieren als ein zartes graues Häutchen über den Blutkörperchen absetzen, jedesmal abgesaugt. Das Waschen wurde dann als beendet angesehen, wenn die von den Blutkörperchen abgesaugte ClNa-Lösung wasserklar, eiweiß- und calciumfrei war.

Für die einzelnen Analysen wurden 100 bis 200 ccm gewaschener Blutkörperchen verwendet. Das Resultat der Ca-Analyse berechnet sich auf je 100 ccm zentrifugierter Blutkörperchen in nassem Zustande. Um einigermaßen den Fehler zu vermindern, der einer Volumenbestimmung von Blutkörperchen dadurch anhaftet, daß immer noch geringe Mengen von der Waschflüssigkeit bei den roten Blutkörperchen zurückbleiben, wurde bei der letzten Zentrifugierung darauf geachtet, daß möglichst gleich lange und mit gleicher Tourenzahl zentrifugiert und die darüber stehende ClNa-Spülflüssigkeit auf das sorgsamste entfernt wurde.

Für Ochsenblut ergaben die Analysen:

Verwendete Blutkörperchenmenge (feuchte abzentrifugierte Blutkörperchen) ccm	Gefundener Ca-Gehalt
130	0
200	0
200	0
200	0
220	0

Nach diesen Analysen ist das rote Blutkörperchen der Säugetiere als Ca-frei befunden worden.

Ein Einwand gegen diese Befunde ist insofern berechtigt, als die Möglichkeit besteht, daß kleine Mengen von Ca, die in den roten Blutkörperchen enthalten sein könnten, bei der notwendigen wiederholten Waschung in das Spülwasser osmieren und sich der Analyse entziehen. Das eine solche Osmose möglich ist, geht aus den Untersuchungen von Hamburger[1]) über die Permeabilität der roten Blutkörperchen für Ca-Ionen hervor, woraus Hamburger sogar den Schluß zieht, daß in den roten Blutkörperchen sich Calcium finden muß.

Die obigen analytischen Ergebnisse jedoch sind meiner Ansicht nach beweisend, daß sich in den roten Blutkörperchen auch vor deren Waschung kein Calcium vorfindet. Denn Spuren von Ca müßten doch noch vorhanden sein. Außer der Angabe von Aloy[2]), der in den Blutkörperchen von Hunden Spuren von Calcium gefunden haben will, stimmen die Resultate anderer Autoren mit den meinigen überein (Bunge[3]). Besonders liegen von Abderhalden[4]) eine große Anzahl von Analysen auf Ca mit negativen Ergebnissen vor.

Hühnerblutkörperchen ergaben folgende Werte:

Verwendete Blutkörperchenmengen (feuchte, abzentrifugierte Blutkörperchen) ccm	Gefundenes Ca mg	Prozentuale Ca-Menge mg
120	3,0	2,5
100	4,4	4,4
100	5,2	5,2

Daraus ergibt sich als Durchschnittswert pro 100 ccm Hühnerblutkörperchen 4,03 mg.

Wenn auch die einzelnen Werte unter sich nicht ganz übereinstimmen, so mag dies vielleicht in der Kompliziertheit des ganzen analytischen Verfahrens beruhen, so viel ist jedoch mit Bestimmtheit zu ersehen, daß die kernhaltigen roten Blutkörperchen Ca enthalten, die kernlosen aber nicht. Calcium-

[1]) H. J. Hamburger, Die Permeabilität der Blutzellen für Ca. Maly 1909, 189. — Über den Durchtritt von Ca-Ionen durch die Blutkörperchen und dessen Bedingungen. Maly 39, 164, 1909.

[2]) Aloy, Jahresber. f. Tierchemie. Maly 1902.

[3]) Bunge, Zeitschr. f. Biol. 12, 191, 1876.

[4]) Abderhalden, Zur quantitat. Analyse des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 1897 und 25, 67, 1898.

analysen über Vogelblutkörperchen von anderer Seite sind mir nicht bekannt.

Was die Größe des Kalkgehaltes anlangt, so ist derselbe nicht wesentlich geringer als der des Serums und der weißen Blutkörperchen.

Für gewaschene weiße Blutkörperchen fand sich:

Menge der verwendeten weißen Blutkörperchen ccm	Gefundenes Ca mg	Ca-Menge in mg ausgedrückt in 100 ccm weißer Blutkörperchen
152 (phlegmonöse Mastitis)	9	5,9
270 (postpneumonischesEmpyem)	13,3	4,92
230 (tuberkulöses Empyem)	9,2	4,0

Als Durchschnittswert ergibt sich pro 100 ccm weißer Blutkörperchen 4,94 mg Ca oder rund 5 mg Ca.

Da 100 ccm der gewaschenen Leukocyten, wie sie zur Analyse verwendet wurden, ein Trockengewicht von 8,105 g ergaben, so berechnet sich der oben angegebene Wert von 4,94 mg pro 100 g Trockensubstanz auf 0,061 g Ca. Dieser Wert stimmt sehr gut überein mit Angaben von Miescher[1]), der in 100 Teilen von Leukocyten, getrocknet bei 110°, 0,059 g Ca (= 0,083 CaO) fand.

Die chemische Analyse scheint somit eine neue Stütze für die Anschauung von Loew zu bilden, daß der Zellkern der Träger des Calciums ist.

Wenn diese Anschauung richtig ist, dann muß als wahrscheinlich angenommen werden, daß chemische Agenzien, die rein durch Ca-Entzug als Gifte wirken, auf kernhaltige, rote Blutkörperchen (resp. Leukocyten) eine andere Wirkung zeigen, wie auf kernlose rote Blutkörperchen, bzw. letztere unbeeinflußt lassen.

Bei solchen Untersuchungen ist aber die große Schwierigkeit vorhanden, zu beurteilen, wann eine Zelle als geschädigt oder schon getötet zu betrachten ist. Bei den roten Blut-

---

[1]) Miescher, Über die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen. Med.-chem. Untersuchungen von Hoppe-Seyler, Berlin 1866 bis 1871, S. 441.

körperchen kann als Maß der Schädigung die Zeit gelten, die bis zum Austritt von Hämoglobin verfließt. Wenn jedoch diese Schädigung sehr gering ist, so wird die Beobachtung durch die Länge der Zeit, die bis zur Auflösung vergeht, oft sehr erschwert. Andererseits kann die Schädigung der roten Blutkörperchen auch bloß in einer Koagulation bestehen, wobei die Zellen ohne Auflösung und Hämoglobinaustritt absterben, wie das z. B. bei Einwirkung von Licht und Wärme der Fall ist[1]).

Noch schwieriger ist es, den Zeitpunkt zu bestimmen, in dem Leukocyten geschädigt werden oder absterben, da aus dem Stillstand sichtbarer Lebensäußerungen der Leukocyten (Bewegung, Granulaströmung, Phagocytose usw.) nicht auf den Tod der Zelle zu schließen ist.

Da nun aus Vorversuchen von Jodlbauer hervorgeht, daß gewisse Farbstoffe, wie Eosin, erst dann in die Zellen eindringen, wenn diese eine gewisse Schädigung erlitten haben, lag es nahe, neben dem giftigen Agens den Zellen auch noch Eosin zuzusetzen. Der Zeitpunkt des Eosineintritts könnte einen Maßstab für die Schädigung der Zellen abgeben. Das Eosin selbst ist in der verwendeten Konzentration ohne Nachteil auf die Zellen, wenn Licht ausgeschaltet wird. Daher müssen die Untersuchungen im Dunkeln angestellt werden.

Greifbare Unterschiede zwischen Zellen mit Oxalatzusatz und Kontrollen traten nicht auf, woraus sich ergibt, daß die Schädigung dieser Zellen durch Oxalate nur äußerst gering sein kann.

Es wurde daher noch eine andere Idee verfolgt, ob es nicht möglich wäre, durch Zufügung einer weiteren, genau dosierbaren Schädigung die eventuellen Oxalatschädigungen in Erscheinung zu bringen. Eine derartig genau dosierbare Schädigung bilden z. B. Lichstrahlen, die mit Eosin sensibilisierte Blutkörperchen verhältnismäßig rasch zur Auflösung bringen (Saccharoff und Sachs, Jodlbauer) oder ebenso auch die Leukocyten nach kurzer Zeit soweit schädigen, daß sie sich mit Farbstoff beladen. Wenn die Zellen durch Vorbehandlung mit Oxalaten geschädigt werden, so ist anzunehmen, daß zur Auflösung oder Farbstoffaufnahme des sensibilisierten Zellmaterials

---

[1]) Harzbecker und Jodlbauer, diese Zeitschr. 12, 306, 1908.

im Lichte weniger Zeit nötig ist als bei den Kontrollversuchen ohne Oxalatzusatz.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaßen:

In Glasröhrchen kamen je 4 ccm Ringerlösung, jedoch nur mit 0,6%iger ClNa-Lösung, in andere die gleiche Menge einer der 0,6% igen NaCl-Lösung isotonen Natriumoxalatlösung (= 1,08%, ermittelt durch Gefrierpunktbestimmung) nebst den übrigen Bestandteilen der Ringerlösung, mit Ausnahme des Calciumchlorids. Weiter wurde zu jedem Röhrchen eine genau gemessene Menge suspendierten Zellmaterials (je nach dem Zellreichtum 0,1 bis 0,5 ccm) hinzugegeben + 0,2 ccm einer 0,7%igen Eosinlösung. Diese Gemenge kamen dann in den Dunkelraum. Darauf wurden mittels Pipette gleiche Mengen entnommen und in besonders konstruierten Kammern oder Glasröhrchen von gleichem Kaliber dem Lichte ausgesetzt und beobachtet. Als Lichtquelle stand nur diffuses, meist trübes Tageslicht der Wintermonate zur Verfügung. Die Leukocyten wurden von Fröschen bezogen durch Einspritzung von 1 ccm Aleuronataufschwemmung (5 g Aleuronat in 50 g 0,6%iger ClNa-Lösung) in einen Bauchlymphsack. Nach 6 bis 12 Stunden wurde das leukocytenhaltige Exsudat entnommen, und die suspendierten Zellen ohne weitere Behandlung den Lösungen zugesetzt.

Versuch mit Erythrocyten des Frosches.

Die Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgte sowohl bei Oxalatanwesenheit als in reiner Ringerlösung zu gleicher Zeit. Da der Einwand erhoben werden kann, es könnte durch den Oxalatzusatz die Lichtempfindlichkeit der Zellen vermindert werden, so daß hierdurch eine Schädigung verdeckt würde, so mußten die Versuche auch in der Weise abgeändert werden, daß die mit Oxalat versetzten Blutkörperchen abzentrifugiert wurden und an Stelle der Oxalatlösung wiederum Ringerlösung hinzugefügt wurde. Auch hierbei änderte sich das Resultat nicht.

Versuche mit Erythrocyten vom Kaninchen.

Auch hierbei ergaben sich keine Unterschiede. Es wäre nur nebenbei zu erwähnen, daß Kaninchenblutkörperchen etwas länger der Belichtung widerstanden als Froschblutkörperchen.

Versuche mit Leukocyten des Frosches bei Belichtung.

Belichtungszeit in Tagen	Geschädigte, mit Eosin gleichmäßig und deutlich gefärbte Leukocyten in %			
	Ringerlösung		Oxalatlösung	
1	0–2	Lebhafte amöboide Bewegung	9–12	Keine amöboide Bewegung
2	5–7	Spärliche amöboide Bewegung, vereinzelte Phagocytosen von rotgefärbten Aleuronatkörnern	15–30	Keine Bewegung, keine Phagocytose
3	25–40	Vereinzelter Zerfall von Leukocyten, zahlreiche Phagocyt. und durch Verdauung reichliche Rotfärbung	50–62	Keine Bewegung, keine Phagocytose
4	90	Zahlreicher Zerfall; von den erhaltenen Leukocyten 10% ungefärbt, ohne Lebensäußerung	95	Keine Auflösungen, sondern gleichmäßig rotgefärbte, abgestorbene Leukocyten
5	?	Nur vereinzelte Leukocyten übrig, von denen einige noch nicht gefärbt sind	99	1% völlig ungefärbt, d. übrigen eosingefärbt, in ihrer Form gut erhalten

Versuche mit Leukocyten ohne Belichtung halten etwa um 3 Tage länger aus, machen aber genau dieselben Phasen in bezug auf Schädigung durch, wie bei Belichtung.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die roten kernhaltigen und die kernlosen Blutkörperchen von Oxalaten nicht in erkennbarer Weise geschädigt werden. Es wäre denkbar, daß bei den roten, kernhaltigen Blutkörperchen deshalb die Schädigung nicht deutlich hervortritt, weil ihr Kern wahrscheinlich funktionell unwichtig ist[1]) und daher aus der eventuellen Kalkentziehung durch Oxalate für die übrigen Zellbestandteile keine besondere Schädigung erwächst.

Bei den weißen Blutkörperchen, bei denen der Kern jedenfalls funktionell eine andere Rolle spielt, ist durch Oxalate wenigstens in den ersten 3 Tagen eine deutliche Schädigung gegenüber den Kontrollen zu erkennen. Bei längerer Versuchsdauer wird das Resultat unklarer, da die Leukocyten in der Ringerlösung zahlreich zerfallen, in der Oxalatlösung jedoch in

[1]) O. Loew, Über d. physiolog. Rolle d. Calciumsalze. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 49.

ihrer Form erhalten bleiben. Immerhin ist aber zu bedenken, daß den Leukocyten in der Oxalatlösung zwei wichtige Bestandteile fehlen, das ClNa und das Cl_2Ca, so daß durch das Fehlen dieser Salze allein schon die Schädigung zustande kommen könnte.

Die Versuche sind dahin zusammenzufassen:

Gleichartige Zellen (rote Blutkörperchen) sind, falls sie keinen Kern besitzen (Ochsenblutkörperchen), als Ca-frei, falls sie einen solchen besitzen (Hühnerblut) als Ca-haltig, befunden worden, entsprechend der Loewschen Voraussetzung. Die aus diesem Befunde sich ergebende Wahrscheinlichkeit, daß Ca-entziehende Gifte (Oxalate) auf kernhaltige rote Blutkörperchen anders wirken müßten als auf kernlose, bewahrheitete sich nicht. Die in Oxalatlösung befindlichen kernhaltigen roten Blutkörperchen verhalten sich wie die Kontrollpräparate in Ringerlösung. Da aber die Oxalate andere isolierbare kernhaltige Zellen, wie Leukocyten, schädigen, dürfte die Vermutung ausgesprochen werden, daß der fehlende Unterschied in der Wirkung der Oxalate auf kernhaltige und kernlose rote Blutkörperchen darin seinen Grund hat, daß der Kern der roten Blutkörperchen eine nur untergeordnete Bedeutung für ihre Lebensfähigkeit besitzt.

Unterscheidung kolloidaler und osmotischer Schwellung beim Muskel.

Von

R. Beutner.

(Aus der Biologischen Abteilung des Rockefeller Institute for Medical Research, New York.)

(Eingegangen am 9. Januar 1912.)

Mit 4 Figuren im Text.

Die folgenden Untersuchungen behandeln quantitativ die Quellung und Entquellung von Froschmuskeln (gastrocnemius) in Mischungen von Säuren und Salzen verschiedener Art und Zusammensetzung; die numerischen Ergebnisse sind am Schluß der Arbeit tabellarisch zusammengestellt.

Diese Arbeit wurde auf Veranlassung von Herrn Professor Jacques Loeb ausgeführt und schließt sich an die von ihm vor 15 Jahren ausgeführten Untersuchungen[1]) über die osmotischen Eigenschaften des Muskels an.

1. Damals wurde von ihm gefunden, daß in $^1/_8$ mol. NaCl-Lösung der Froschmuskel im allgemeinen für lange Zeit sein Gewicht nicht ändert; $^1/_8$ mol. NaCl ist also mit dem Muskel isosmotisch im Sinne der aus pflanzenphysiologischen Beobachtungen zuerst gewonnenen Erfahrungen. Bei Zusatz von sehr wenig Säure jedoch verhält sich die $^1/_8$ mol. NaCl-Lösung sehr verschieden, der Muskel nimmt sehr große Mengen Wasser auf. Organische Säuren wirken hierbei, wie Loeb fand, stärker, als man nach ihrem Dissoziationsgrad erwarten sollte. Muskeln, die längere Zeit in neutraler NaCl-Lösung gelegen haben, nehmen infolge von Zersetzungen eine saure Reaktion

---

[1]) Loeb, Arch. f. d. ges. Physiol. 69, 1; 71, 457.

an und beginnen auch zu schwellen. Hieraus ergab sich weiter eine Erklärungsmöglichkeit für ödematische Erscheinungen: wenn es im Muskel infolge von Sauerstoffmangel zu einer Säurebildung kommt, so muß das zu einer Schwellung führen.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung war es zunächst, die quantitative Beziehung zwischen Salz- und Säure-Konzentration bei den Quellungserscheinungen festzustellen. Alle Säuren rufen Wasseraufnahme des Muskels hervor, um so stärker, je höher die Konzentration ist (bis zu einer gewissen oberen Grenze). Salze wirken der Schwellung entgegen, ebenfalls mit wachsender Konzentration in steigendem Maße, bei genügend hoher Konzentration ist diese antagonistische Wirkung so stark, daß der Muskel schrumpft[1]). Bestimmt man nun diejenigen Salzkonzentrationen, die bei verschiedenen Konzentrationen derselben Säure das Muskelgewicht gerade unverändert lassen, so ergibt sich zwischen Salz- und Säure-Konzentration keine Proportionalität, vielmehr nimmt, wie die folgenden Zahlen zeigen (siehe auch Tabellen unter 1), das Verhältnis mit steigender Säurekonzentration ab.

NaCl—HCl-Mischungen.

Konz. an HCl	Konz. an NaCl, die eben Quellung verhindert	$\frac{[NaCl]}{[HCl]}$
$^1/_{2000}$ normal	$^1/_8$ bis $^1/_4$ mol.	250 bis 500
$^1/_{1000}$ „	$^1/_8$ „ $^3/_{16}$ „	125 „ 187,5
$^1/_{500}$ „	$^3/_{16}$ „ $^7/_{32}$ „	93,8 „ 109,2
$^1/_{200}$ „	$^5/_{16}$ „ $^6/_{16}$ „	62,5 „ 75
$^1/_{100}$ „	$^3/_8$ „ $^7/_{16}$ „	37,5 „ 43,7

Ähnlich bei

Na_2SO_4—H_2SO_4-Mischungen. (Tabellen unter 2.)

Konz. an H_2SO_4	Konz. an Na_2SO_4, die Quellung verhind. n. 24°	$\frac{[Na_2SO_4]}{[H_2SO_4]}$
$^1/_{1000}$ normal	0,05 bis 0,06 mol.	50 bis 60
$^1/_{200}$ „	0,01 „ 0,02 „	2 „ 4
$^1/_{50}$ „	0,02 „ 0,03 „	1 „ 1,5

[1]) Diese Tatsache wurde zuerst von Loeb beobachtet (Arch. f. d. ges. Physiol. 75, 303, Dynamik d. Lebenserscheinungen, S. 77) und wurde später von M. H. Fischer verallgemeinert (Das Ödem, Dresden 1911).

Bei H_2SO_4 findet zwischen $^n/_{1000}$ und $^n/_{200}$ sogar eine absolute Abnahme der entquellenden Salzkonzentration statt. Bei Versuchen mit Essigsäure-NaCl (nicht in Tabellen mitgeteilt) ergab sich die entquellende Salzmenge unverändert zwischen $^1/_8$ und $^3/_{16}$ mol. bei allen Säurenkonzentrationen ($^n/_{1000}$ bis $^n/_{50}$), d. h. das Verhältnis Salz : Säure nimmt auch hier stark ab.

2. Was nun die Erklärung der Quellungserscheinungen betrifft, so nahm Loeb an, daß in erster Linie osmotische Kräfte in Betracht kommen, daß aber weiterhin „die in die Gewebe eindringenden Säuren (und Alkalien) namentlich durch ihre chemische Verbindung mit den Eiweißkörpern Zustandsänderungen im Muskel schaffen, wodurch die Bedingungen der Wasserabsorption und Wasserabgabe geändert werden"[1]). Es entsteht nun die Frage, inwieweit diese Vorgänge der Wasseraufnahme und -abgabe des Muskels durch Änderung des osmotischen Druckes und inwieweit als ein Analogon der Schwellungserscheinungen kolloidaler Proteine (wie Gelatine) erklärt werden können.

Fischer[2]) nimmt an, daß die osmotischen Erscheinungen überhaupt keine oder nur eine sehr nebensächliche Rolle bei diesen Vorgängen spielen. Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß diese Ansicht unhaltbar ist.

Wir gehen von den Schwellungs- und Entschwellungserscheinungen des Muskels in Mischungen von Na_2SO_4- und H_2SO_4-Lösungen aus. Bestimmt man diejenige Konzentration des Na_2SO_4, die in einer beispielsweise $^n/_{200}$-H_2SO_4-Lösung aufzuwenden ist, um nach ca. 24 Stunden weder Schwellung noch Entschwellung hervorzubringen, so findet man, daß dieselbe zwischen 0,01 und 0,02 mol. Na_2SO_4 liegt. (Siehe Tabelle 2c, bei 0,01 oder weniger mol. Na_2SO_4-Schwellung, bei 0,02 oder mehr Entschwellung). Diese Na_2SO_4-Konzentration ist nun außerordentlich verschieden von derjenigen, die bei neutraler Reaktion das Muskelgewicht unverändert läßt; dies ist eine mit $^1/_8$ mol. NaCl isomolekulare Lösung, also etwa 0,1 mol. Na_2SO_4. 0,02 mol. Na_2SO_4 wirkt entschwellend, obgleich es bei neutraler Reaktion stark hypotonisch ist, aber

[1]) Loeb, Dynam. d. Lebenserscb. S. 77 und 78.

[2]) l. c.

diese Entschwellung tritt erst nach mehreren Stunden ein, und es geht ihr eine Periode starker Wasseraufnahme voraus. In den ersten 3 Stunden und noch etwas länger verhält sich die saure Lösung ebenfalls hypotonisch, erst längere Zeit, nachdem der Muskel unerregbar geworden ist, setzt die entschwellende Wirkung ein. Der zeitliche Verlauf der Wasseraufnahme resp. -abgabe ist also durch eine Kurve der folgenden Art (Fig. 1 resp. 2) darstellbar:

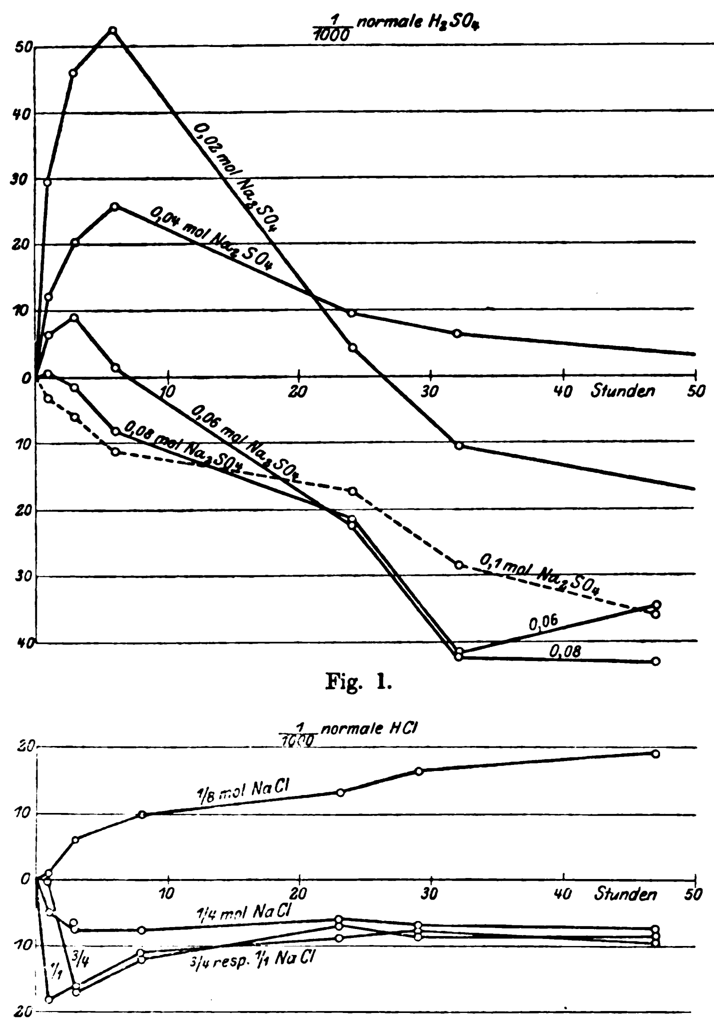


Fig. 1.

Fig. 2.

Faßt man in diesem Beispiel die Schwellung als eine osmotische Erscheinung, die Entschwellung als „kolloidale" auf, so kann man sicherlich so viel für diesen Fall sagen, daß osmotische Quellung für den lebenden, kolloidale Quellung für den toten Muskel charakteristisch ist. Das Aufhören der Erregbarkeit tritt stets erheblich früher ein als die Umkehr der Schwellung (siehe Tabellen). Auch nach Verlust der Erregbarkeit hat der Muskel noch gewisse Eigenschaften der lebenden Materie und also osmotische Funktionen. Es ist schwierig, den Zeitpunkt des Absterbens unabhängig zu bestimmen, besonders da man das, was man physiologisch Tod nennt, physikalisch kaum definieren kann, doch hat die erwähnte Deutung viel Wahrscheinliches für sich.

Bisher sind diese Erscheinungen unbeachtet geblieben, weil systematische quantitative Quellungsversuche nur an NaCl—HCl-Mischungen ausgeführt wurden (soweit Verfasser bekannt). Bei kleiner HCl-Konzentration (etwa $^n/_{1000}$) ist aber zufällig diejenige NaCl-Konzentration, die in saurer Lösung das Muskelgewicht unverändert läßt, nur sehr wenig von der isosmotischen verschieden (siehe Tabelle 1b). Ein zeitliches Maximum der Quellungskurve ist unter solchen Umständen nicht oder nur sehr schwierig zu beobachten. Wohl kann man aber bei höheren HCl-Konzentrationen Analoges wie bei Na_2SO_4—H_2SO_4-Mischungen beobachten, jedoch liegt dann die „Gleichgewichts"-Salzkonzentration über der isosmotischen, der zeitliche Verlauf der Quellung weist entsprechend ein Minimum auf. Als Beispiel diene die HCl-Konzentration $^n/_{200}$ (siehe Tab. 1d)

In $^5/_{16}$ NaCl, $^1/_{200}$-HCl-Schwellung } nach
„ $^6/_{16}$ „ „ „ -Entschwellung } 24 Stunden.

In der hyperosmotischen Lösung ($^5/_{16}$ mol.) geht der „kolloidalen" Schwellung eine osmotische Entschwellung voraus, wie die Zahlen der Tabelle deutlich zeigen. Die Zeitkurve ist von folgendem Schema:

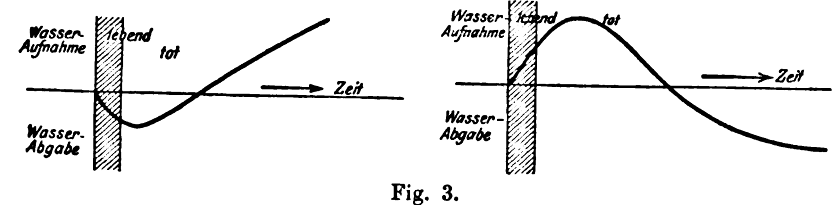


Fig. 3.

Es wurden ferner auch Versuche in Mischungen von HNO_3—$NaNO_3$ gemacht (siehe Tabellen unter 3). Die Verhältnisse liegen ähnlich wie in H_2SO_4—Na_2SO_4-Mischungen, z. B. in 0,1 $NaNO_3 + {}^1/_{500}$-HNO_3 anfangs Schwellung (osmotisch, da Lösung hypotonisch), dann „kolloidale“ Entschwellung.

Schließlich wurden auch Versuche in Mischungen von Essigsäure oder Milchsäure mit NaCl-Lösungen angestellt, hierin war das Verhalten des Muskels ähnlich wie in Mischungen von NaCl und verdünnter HCl. (Kein Maximum oder Minimum.)

Es seien zunächst einige Einwände gegen die oben ausgesprochene Behauptung diskutiert. Meine Ansicht ist die, daß die sauren Lösungen anfangs rein osmotisch auf den Muskel wirken; durch die Giftwirkung der Säure tritt Absterben ein. Nachdem der Muskel eine oder mehrere letale Veränderungen durchgemacht hat, besitzt er keine osmotische Eigenschaften mehr, sondern zeigt die Quellungserscheinungen unorganisierter Eiweißkörper. Der Umkehrpunkt der Zeitkurve ist nun allerdings an und für sich kein hinreichender Beweis für diese Behauptung. Man würde sich vorstellen können, daß im Muskel ein Stoff vorhanden ist, der schnell herausdiffundiert (daher anfangs Schwellung), und daß außen ein Körper ist, der langsam hineindiffundiert (daher Entschwellung später). Einen ähnlichen Fall hat Höber[1]) behandelt, indem er gezeigt hat, daß durch Unterschiede von Diffusionsgeschwindigkeiten sich zeitweise osmotische Druckdifferenzen zwischen zwei anfangs isosmotischen Lösungen verschiedener Zusammensetzung herstellen können. Der Endzustand müßte indes dem wahren osmotischen Druck entsprechen, d. h. für Na_2SO_4-Lösungen wäre der osmotische Druck dann außerordentlich verschieden, je nachdem saure oder neutrale Lösung vorliegt. Es ist schwer zu verstehen, wie dies möglich ist. Man könnte noch annehmen, daß der osmotische Druck gelöster Proteine im Muskel durch allmähliches Eindringen der Stoffe der äußeren Lösung geändert wird, wie Lillie[2]) es gezeigt hat, indes dürften diese Änderungen doch nicht groß genug sein, um das Verhalten in H_2SO_4—Na_2SO_4-Lösungen zu erklären. Ob solche Wirkungen auch eine gewisse Rolle spielen, ist indes schwer zu entscheiden.

---

[1]) Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. 74, 225.

[2]) Lillie, Amer. Journ. of Physiol. 20, 127.

Daß die postmortale Schwellung eine „kolloidale" Wasseraufnahme ist, ergibt sich mit erheblicher Gewißheit daraus, daß sie sich durchaus so verhält, wie man es nach dem analogen kolloidalen Zustandsänderungen anderer Proteine erwarten sollte. Diese Zustandsänderungen sind von Hardy, Pauli u. a. in einer großen Reihe von Untersuchungen beschrieben worden[1]). Es handelt sich im wesentlichen um folgende Tatsachen. Verschiedene gelöste Proteine werden durch Zusatz von Säuren (oder Basen) in ihrer Wanderungsrichtung im elektrischen Feld in gleicher Weise beeinflußt, ebenso wird ihre Viscosität erhöht, ihre Fällbarkeit durch Alkohol aufgehoben oder vermindert, und der Koagulationspunkt erhöht; bei festen Kolloiden tritt durch Säurezusatz Schwellung ein. Bei allen diesen Erscheinungen (außer der erstgenannten, elektrischen Wanderung) wirkt Salzzusatz antagonistisch, ganz wie bei der Muskelschwellung. Ferner ist es allgemein, daß HCl die spezifischen Säurewirkungen viel stärker zeigt als H_2SO_4; gerade das ist offenbar die Ursache der in dieser Arbeit behandelten Tatsache, daß eine viel kleinere Na_2SO_4-Menge die H_2SO_4-Schwellung aufheben kann, als NaCl die HCl-Schwellung.

Durch einige eigene Versuche überzeugte ich mich von der sehr verschiedenen Einwirkung der Säuren auf Eiweißlösungen; ich beobachtete die Änderung der Alkoholfällbarkeit, was sehr leicht auszuführen ist. 2 ccm 2°/$_0$ige Gelatinelösung + 1 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 + 10 ccm 95°/$_0$iger Alkohol ergab eine starke weiße Fällung, während 2 ccm 2°/$_0$ige Gelatine + 1 ccm $^n/_{10}$-HCl + 10 ccm Alkohol völlig klar blieb. Ebenso fiel der Versuch aus, wenn statt HCl HNO_3 verwendet wurde; HNO_3, das bei den Muskelschwellungsversuchen eine mittlere Stellung zwischen H_2SO_4 und HCl einnimmt, verhält sich hier mehr dem HCl ähnlich. Die Wirkung von HCl und H_2SO_4 ist aber sehr deutlich verschieden und durchaus der Einwirkung auf den Muskel analog. Sehr deutlich ist auch folgender Versuch: eine klare Mischung von 10 ccm 2°/$_0$ige Albuminlösung + 2 ccm $^n/_{10}$-HCl + 10 ccm Alkohol wird durch Zusatz von 2 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 sofort gefällt, Zusatz von 2 ccm $^n/_{10}$-HCl oder HNO_3 ist dagegen ohne Wirkung.

---

[1]) Eine Literatur-Übersicht findet man bei Handovsky, Koll. Zeitschr. 8, 183 und 267.

Der Einwand, daß die Schwellung des noch reizbaren Muskels nicht osmotischer Natur, sondern etwa auch kolloidai sei, verdient kaum Erwähnung, aus den Tabellen ergibt sich, daß für diese Schwellung nur die Konzentration in Frage kommt.

Wichtigste Resultate der Arbeit: 1. Quellung ist beim lebenden Muskel im wesentlichen durch osmotische Vorgänge, beim toten durch kolloidale bedingt.

2. H_2SO_4 zeitigt die postmortale Schwellung weniger als HCl analog dem Verhalten gegenüber anderen Proteinen.

Herr Prof. J. Loeb gewährte mir bei Ausführung dieser Untersuchung stets in freundlichster Bereitwilligkeit seinen Rat und seine Unterstützung, wofür ich ihm sehr zu Dank verpflichtet bin.

Tabellen[1]).

1. Schwellung des Froschmuskels (Gastrocnemius) in HCl—NaCl-Mischungen.

a) n/2000-HCl.

	Nach 1	4	7	24	30	48 Std.
1/8 mol. NaCl	– 0,4	– 0,3	+ 1,5†	+ 6,7	+ 6,9	+ 5,6
1/4 " "	– 5,5	– 9,3†	– 9,1	– 6,2	– 5,6	– 8,9
1/2 " "	– 9,5	– 15,2†	– 12,6	– 6,6	– 6,2	– 6,2
1/1 " "	– 14,8	– 16†	– 9,8	– 1,6	+ 3,2	+ 7,3

b) n/1000-HCl.

	Nach 1	3	6	23	29	47 Std.
1/8 mol. NaCl	+ 1†	+ 6,1	+ 9,3	+ 13,6	+ 16,3	+ 19,2
1/4 " "	– 5,0†	– 7,9	– 7,9	– 5,9	– 6,8	– 7,7
1/2 " "	– 9,5†	– 17,7	– 13,0	—	—	—
3/4 " "	[+ 0,1?]†	– 17,2	– 12,1	– 7,3	– 8,6	– 8,1
1/1 " "	– 18,8	– 17,0	– 11,2	– 8,5	– 7,4	– 9,6

c) n/500-HCl.

	Nach 2	4	6	24	29	48 Std.
1/8 mol. NaCl	+ 7,0†	+ 8,1	+ 10,6	+ 13,0	+ 14	+ 16,1
5/32 " "	+ 1,4†	+ 1,5	+ 2,8	+ 8,3	+ 9,7	+ 9,7
3/16 " "	– 0,5	+ 0,2†	+ 2,5	+ 16	+ 22,4	+ 29,1
7/32 " "	– 3,1	– 4,0†	– 3,1	– 2,4	– 2,2	– 2,9
1/4 " "	– 4,4	– 6,4†	– 6,0	– 5,3	– 5,2	– 7,0
1/2 " "	– 13	– 13,5	– 13,2	– 13,6	– 14,7	—
1/1 " "	– 15,4	– 11,5	– 10,0	– 7,4	– 8,8	—

[1]) Die Zahlen bedeuten °/₀ des Gewichtes. Kreuz (†) neben einer Zahl bedeutet keine Erregbarkeit mehr vorhanden. Sternchen (*) neben einer Zahl bedeutet Erregung nur noch im allerschwächsten Maß vorhanden.

Bemerkung: Der Versuch mit $^1/_8$ mol. NaCl, wurde dreimal, derjenige mit $^1/_4$ mol. NaCl zweimal wiederholt; da bei diesen Versuchen der beschleunigende Einfluß der Temperatur nicht berücksichtigt wurde, können Abweichungen von 10% bei starker Schwellung nach 5 und mehr Stunden vorkommen. Der Sinn der Gewichtsänderung ist indes stets der gleiche. Bei entschwellenden Muskeln betragen die Abweichungen zwischen einzelnen Versuchen 2 bis 3%.

d) $^n/_{200}$-HCl.

	Nach 2	4	6	22	28	46 Std.
$^1/_8$ mol. NaCl	+ 15,5†	+ 27	+ 31	+ 55	+ 60	+ 49
$^1/_4$ " "	+ 2,2†	+ 4,6	+ 8,7	+ 26,5	+ 28,7	+ 11,2
					32 Std.	
$^5/_{16}$ " "	− 2,9†	− 3,6	− 4,4	+ 0,3	+ 0,1	—
$^6/_{16}$ " "	− 5,7†	− 11,3	− 14	− 9,3	− 7,5	—
$^7/_{16}$ " "	− 6,7	− 12,4	− 13,5	− 10,2	− 9,3	—
$^1/_2$ " "	− 16,6	− 18,2	− 17,3	− 17,7	− 17,1	− 17,5
$^1/_1$ " "	− 17,2	− 16,2	− 18,2	− 24,0	− 27	− 28,7

e) $^n/_{100}$-HCl.

	Nach 1	3	6	23	48 Std.
$^1/_4$ mol. NaCl	+ 0,5†	+ 2,8	+ 5,9	+ 13,8	+ 11,2
$^5/_{16}$ " "	− 1,7†	− 1,5	+ 0,2	+ 7,0	+ 3,1
$^3/_8$ " "	− 2,9	− 3.8	− 4,0	+ 0,6	+ 3,3
$^7/_{16}$ " "	− 5,9	− 10	− 10,7	− 8,2	− 7,7
$^1/_2$ " "	− 7,6	− 14	− 13,4	− 13,2	− 10,9
$^5/_8$ " "	− 14,7	− 24,8	− 23,6	− 25,1	− 25,0
$^3/_4$ " "	− 10,9	− 19,6	− 20,7	− 23,9	− 26,0
$^1/_1$ " "	− 18	− 25	− 27	− 31	− 32,6

2. Schwellung des Gastrocnemius in H_2SO_4—Na_2SO_4-Mischungen.

a) $^n/_{2000}$-H_2SO_4.

	Nach 1	3	6	24	32	47 Std.
0,06 mol. Na_2SO_4	− 8,0†	− 12,0	− 12,7	− 4,8	− 5,2	− 11,1
0,08 " "	+ 2,9†	+ 2,9	− 5,8	− 15,3	− 21,2	− 33,6
0,1 " "	− 3,6†	− 5,8	− 10,1	− 19,5	− 26,1	− 39,1

b) $^n/_{1000}$-H_2SO_4.

	Nach 1	3	6	24	34	47 Std.
0,02 mol. Na_2SO_4	+ 29,5*	+ 46,1†	+ 53,6	+ 4,8	− 15,5	—
0,04 " "	+ 12,2*	+ 21,2†	− 25,7	+ 9,7	+ 7,1	—
0,05 " "	+ 10,5*	+ 18,8†	+ 23,8	+ 7,5	+ 4,6	—
0,06 " "	+ 6,5*	+ 8,7†	+ 0,5	− 23,3	− 43	− 35
0,08 " "	+ 0,5*	− 1,6†	− 8,1	− 22	− 43	− 43,5
0,1 " "	− 2,8†	− 6,0	− 11,5	− 17	− 28,5	− 37,3

c) $^n/_{200}$-H_2SO_4.

	Nach 1	3	6	25	28	48 Std.
0,01 mol. Na_2SO_4	+ 14,1*	+ 24†	+ 23,2	+ 13,9	+ 8,0	+ 3,0
0,02 „ „	+ 19,1†	+ 27	+ 17,6	− 7,6	− 11,9	− 8,4
0,03 „ „	+ 14,1†	+ 18,3	+ 11,9	− 1,9	− 7,6	− 7,4

	Nach 1	3	6	24	32	96 Std.
0,04 mol. Na_2SO_4	+ 9,9	+ 12,3	+ 1,8	− 19,3	− 25,2	− 31,2
0,05 „ „	+ 7,3	+ 8,5	+ 0,1	− 23,0	− 30,5	− 31

d) $^n/_{50}$-H_2SO_4.

	Nach 1	3	6	25	28	48 Std.
0,01 mol. Na_2SO_4	+ 23†	+ 21,9	+ 14,3	+ 17,9	+ 16,0	+ 16,1
0,02 „ „	+ 13,1†	+ 15,2	+ 10,7	+ 12	+ 6,1	+ 2,5
0,03 „ „	+ 11,3†	+ 5,1	− 2,4	− 1,3	− 5,9	− 5,2

3. Schwellung des Gastrocnemius in $NaNO_3$—HNO_3-Mischungen.

a) $^n/_{2000}$-HNO_3.

	Nach 1	3	6	23	28	48 Std.
0,05 mol. $NaNO_3$	+ 16,8	+ 29	+ 18,2	− 18,4	− 25,5	− 42,7
0,075 „ „	+ 8,7	+ 19,1	+ 20,0	− 11,8	− 24,9	− 43,3

b) $^n/_{500}$-HNO_3.

	Nach 1	3	6	23	28	48 Std.
0,05 mol. $NaNO_3$	+ 20,2	+ 25,7	+ 26,9	+ 15,9	+ 15,9	—
0,075 „ „	+ 16,1	+ 22,8	+ 24,3	+ 13	− 4,8	—
0,1 „ „	+ 10,7	+ 16,2	+ 13,7	− 1,5	− 9,7	− 12

c) $^n/_{100}$-HNO_3.

	Nach 1	3	6	23	28	48 Std.
0,05 mol. $NaNO_3$	+ 19,4†	+ 39,0	+ 46,0	+ 67	+ 32,9	—
0,1 „ „	+ 12,8†	+ 17	+ 20,1	+ 14,8	+ 8,1	− 3,6
0,3 „ „	− 8,2†	− 14,4	− 22,6	− 29,1	− 35,3	− 34,3
0,5 „ „	− 17,5†	− 23,2	− 33,3	− 36,2	− 39,4	− 37

Nachtrag bei der Korrektur.

Zu meinem Bedauern habe ich bei Abfassung der vorstehenden Abhandlung eine Arbeit von Edwards B. Meigs[1]) über den gleichen Gegenstand übersehen und deshalb nicht gebührend zitiert. Meigs findet durch Versuche anderer Art als die meinen (Vergleich von frischem und mit destilliertem Wasser abgetötetem Muskel) das gleiche Resultat; daß osmotische Schwellung bei dem lebenden, kolloidale bei dem toten Muskel vorliegt, im Gegensatz zu M. H. Fischer, der diese verschiedenen Arten Quellung nicht genügend berücksichtigt.

[1]) Amer. Journ. of Physiol. 26, 191.

Zur Kenntnis der gegenseitigen Abhängigkeit zwischen Eiweißabbau und Atmung der Pflanzen.

I.

Über die Wirkung des Sauerstoffs der Luft auf die Arbeit des proteolytischen Ferments in abgetöteten Pflanzen.

Von

W. Palladin und G. Kraule.

(Aus dem pflanzenphysiologischen Institut der k. Universität zu St. Petersburg.)

(Eingegangen am 5. Februar 1912.)

Die vorliegende Arbeit hat zur Aufgabe, festzustellen, in welcher Weise der Sauerstoff auf das proteolytische Ferment einwirkt. In diesem ersten Teil werden die Ergebnisse von Versuchen über die Wirkung des Sauerstoffs der Luft dargelegt. Da die Untersuchungen über die Oxydationsprozesse in den Organismen uns davon überzeugten, daß die Oxydation in den Organismen mit Hilfe von Stoffen vor sich geht, die ihren Sauerstoff leicht abgeben (zusammengesetzte Superoxyde), so werden in dem zweiten Teile unserer Arbeit Versuche beschrieben, die sich auf die Wirkung solcher Substanzen auf die Arbeit des proteolytischen Ferments beziehen.

Durch die Arbeiten von Th. Hartig, Boussingault, Pfeffer, Borodin, E. Schulze und dessen Mitarbeitern wurde nachgewiesen, daß die Eiweißkörper in den lebenden Pflanzen beständig in ihre Bestandteile zerfallen. Die in zahlreichen Untersuchungen von E. Schulze und dessen Mitarbeitern ausgeführten quantitativen Bestimmungen der Zerfallsprodukte zeigen, daß die Produkte des Zerfalls in Pflanzen in einem anderen quantitativen Verhältnis auftreten als bei der Spaltung der Eiweißkörper mit Hilfe von mineralischen Säuren. Das

Hauptzerfallsprodukt der Eiweißkörper ist in den meisten Pflanzen das Asparagin, bisweilen auch das Glutamin, während die übrigen Substanzen, wie das Leucin, Tyrosin u. a. m., in nur sehr geringer Quantität auftreten. Kocht man dagegen Eiweißstoffe mit Mineralsäuren, so tritt die Asparaginsäure gewöhnlich nur in geringer Menge auf.

Als die Ursache dieser lange Zeit hindurch unerklärlich scheinenden Beobachtung erwies sich der Sauerstoff der Luft. Borodin[1]) bemerkte im Laufe seiner Untersuchungen über das Auftreten des Asparagins in den Pflanzen, daß letzteres bei Abwesenheit von Sauerstoff nicht gebildet wird. Palladin fand in seinen Untersuchungen über die Wirkung des Sauerstoffs auf den Zerfall der Eiweißstoffe in Pflanzen, daß die Eiweißstoffe in Pflanzen, die ohne Sauerstoff gehalten werden, fortfahren, energisch zu zerfallen[2]), daß aber die Zerfallsprodukte nunmehr ein anderes quantitatives Verhältnis aufweisen[3]): in den Vordergrund treten das Leucin und Tyrosin und nur Spuren von Asparagin. Bei dem Zerfall der Eiweißstoffe in lebenden Pflanzen bei Abwesenheit von Sauerstoff, ergeben sich demnach die gleichen Zerfallsprodukte, wie bei der Einwirkung von mineralischen Säuren. Für die Bildung von Asparagin sind demnach ergänzende Reaktionen notwendig, die von einer Assimilation des Sauerstoffs der Luft begleitet sind. Diese Befunde erwiesen sich in völligem Widerspruch mit den zu jener Zeit herrschenden Ansichten über den Prozeß des Abbaus der Eiweißstoffe in den Pflanzen und veranlaßten eine Reihe von Widerlegungen[4]). Allein die von Godlewski[5]) unternommene Nachprüfung der Versuche von Palladin bestätigte diese letzteren. Auch E. Schulze war auf Grund späterer, in seinem Laboratorium ausgeführter Versuche[6]) zu dem Schlusse gelangt, daß das Asparagin ein sekundäres Produkt des Abbaus der

---

[1]) J. Borodin, Trav. Soc. Imp. Natur. St. Pétersbourg 1885.

[2]) W. Palladin, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1888, 205.

[3]) W. Palladin, ibid. 1888, 296.

[4]) H. Clausen, Landwirt. Jahrbücher. **19**, 843, 1890. — E. Schulze, ibid. **21**, 105, 1892.

[5]) E. Godlewski, Anzeiger d. Akad. d. Wissenschaften. Krakau 1904.

[6]) Merlis, Landwirt. Versuchsstationen. **48**, 419, 1897. Vgl. auch E. Schulze, Landwirt. Jahrbücher. **17**, 700, 1888.

Eiweißstoffe darstellt. In einer neueren Arbeit hat E. Godlewski[1]) seine früheren Versuche bestätigt und hat außerdem gefunden, daß bei Eiweißzersetzung in den Pflanzen in dem sauerstofffreien Raume sehr wenig Ammoniak und keine Hexonbasen sich bilden. Wir werden demnach auf Grund aller vorliegenden Arbeiten annehmen müssen, daß das Asparagin aus den Substanzen des primären Zerfalls, oder aber aus den ferneren Produkten des Zerfalls dieser Substanzen (Ammoniak) gebildet wird[2]). Diese synthetischen Reaktionen werden von Sauerstoffresorption begleitet. Schon Boussingault hatte das Asparagin mit dem Harnstoff der Tiere verglichen. In der Tat stellen sowohl der Harnstoff wie auch das Asparagin Produkte einer Synthese aus den Zerfallsprodukten der Eiweißstoffe dar.

Bechamp und Schützenberger fanden, daß die Eiweißstoffe der Hefe im Kreosotwasser, demnach unter sterilen Bedingungen, einem Zerfall unterliegen. Dank den Arbeiten von Salkowski und dessen Mitarbeitern hat die von den genannten Forschern angewandte Methode eine weitverbreitete Anwendung gefunden. Durch Versuche über die Autolyse verschiedener tierischer Organe unter sterilen Bedingungen wurde von Salkowski nachgewiesen, daß die proteolytischen Fermente überall verbreitet sind. Dieser Autor beobachtete auch den Zerfall der Eiweißstoffe in Hefe, die in Chloroformwasser lag. Die bei dieser Autolyse erhaltenen Zerfallsprodukte wurden von Kutscher[3]) einer genauen Untersuchung unterworfen. Allein die von Salkowski vorgeschlagene Methode fand seinerzeit nicht die genügende Anerkennung. Erst nach den Arbeiten von E. Buchner über die alkoholische Gärung in abgetöteter Hefe begannen in rascher Aufeinanderfolge Untersuchungen über die Arbeit verschiedener Fermente in abgetöteten tierischen und pflanzlichen Organen zu erscheinen. Die von Salkowski vorgeschlagene Methode wurde von Butkewitsch[4]) für das Stu-

---

[1]) E. Godlewski, Bull. de l'Acad. de Cracovie. Classe des sc. mat. Série B. Octobre 1911.

[2]) Wl. Butkewitsch, Jahrb. f. wissensch. Bot. 38, 194. — Diese Zeitschr. 16, 411. — D. Prianischnikow, Ber. d. Deutsch. bot. Ges. 1910, 253.

[3]) Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 59, 1901.

[4]) Wl. Butkewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 1, 1901.

dium der Arbeit des proteolytischen Ferments in abgetöteten Samenpflanzen angewendet. Dieser fand, daß das proteolytische Ferment in abgetöteten Pflanzen die Eiweißstoffe spaltet, wobei es Zerfallsprodukte in dem gleichen quantitaven Verhältnis ergibt, wie bei ihrer Zerspaltung durch Säuren. Asparagin fand er dabei nicht. Obgleich die Autolyse unter Luftzutritt vor sich ging, erwiesen sich die abgetöteten Pflanzen doch nicht als dazu befähigt, diejenigen synthetischen Reaktionen hervorzubringen, die Asparagin in lebenden Pflanzen ergeben. Nach Butkewitsch hat noch eine große Anzahl von Forschern die Autolyse der Eiweißstoffe in verschiedenen abgetöteten Pflanzen untersucht. Alle diese Arbeiten haben ergeben, daß der Zerfall der Eiweißstoffe einen fermentativen Charakter aufweist.

Da durch die Arbeiten von Palladin die wichtige Bedeutung des Sauerstoffs bei dem Zerfall der Eiweißstoffe in lebenden Pflanzen nachgewiesen worden ist, so war es von hohem Interesse festzustellen, welche Wirkung der Sauerstoff auf die Autolyse der Eiweißstoffe in abgetöteten Pflanzen ausübt.

Die Versuche von Maximow[1]), Palladin und dessen Mitarbeitern[2]) über die Atmung abgetöteter Pflanzen haben ergeben, daß gleich dem Zerfall der Eiweißstoffe in abgetöteten Pflanzen nur das primäre (anaërobe) Stadium der Atmung mehr oder weniger normal vor sich geht. Durch das Abtöten der Pflanzen werden die Oxydationsprozesse in denselben entweder fast gänzlich eingestellt, oder aber sie beginnen einen ganz anderen Verlauf zu nehmen als in den lebenden Pflanzen. Es ist wohl möglich, daß die Oxydationsprozesse der Atmung in lebenden Pflanzen von synthetischen Reaktionen begleitet werden, wie dies bei der Bildung des Asparagins der Fall ist. So scheiden gefrorene Weizenkeime und Zwiebeln sowohl an der Luft wie auch im Wasserstoffstrom gleiche Mengen von Kohlensäure aus, ungeachtet der größeren

---

[1]) N. A. Maximow, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1904, 225.

[2]) W. Palladin, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1906, 97. — Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 407, 1906. — Diese Zeitschr. 18, 151, 1909. — T. Krasnosselsky, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1905, 142. — N. Janitzky, Revue générale de botanique. 1907, 208. Zu den gleichen Resultaten gelangte auch L. Iwanoff (Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1911, 563).

Menge von Peroxydase in beiden Objekten[1]). Zum Gefrieren gebrachte Samen der Erbse bilden an der Luft große Quantitäten von Alkohol ($CO_2 : C_2H_5OH = 1482{,}0 : 1013{,}4 = 100 : 68{,}4$), während lebende Samen an der Luft ganz unbedeutende Quantitäten von Alkohol hervorbringen:

$$(CO_2 : C_2H_5OH = 1204 : 159{,}9 = 100 : 16{,}6)$$ [2]).

Die an Atmungschromogen reichen etiolierten Blätter von Vicia Faba endlich scheiden nach dem Gefrieren zwar an der Luft beträchtlich mehr Kohlensäure aus als in Wasserstoff, allein der Atmungskoeffizient $\left(\frac{CO_2}{O_2}\right)$ (bei lebenden Objekten bedeutend geringer als 1) bleibt nichtsdestoweniger im Verlauf mehrerer Stunden gleich 2 und beginnt erst dann allmählich zu sinken[3]). Außerdem scheiden zum Gefrieren gebrachte etiolierte Blätter von Vicia Faba an der Luft weniger Kohlensäure aus, als in dem Fall, wenn sie zuvor in einer Wasserstoffatmosphäre verweilen und sie erst dann der Luft ausgesetzt werden. So schieden z. B. zwei Portionen auf 100 g folgende Quantitäten Kohlensäure aus:

1. Portion, an der Luft (63 Stunden) . . . 286 mg
2. „ , in Wasserstoff (23 „) . . . 183 „
3. „ , an der Luft (40 „) . . . 245 „

Die zweite Portion hat demnach um 50% mehr Kohlensäure ausgeschieden[4]). Hieraus folgt, daß der Sauerstoff in der ersten Portion eine schädliche Wirkung ausgeübt hat.

Aber Sauerstoff wirkt auch sehr nützlich auf die anaërobe Atmung der abgetöteten Pflanzen, wenn sie kein (oder sehr wenig) Atmungschromogen enthalten. So haben Palladin und Kostytschew[5]) gefunden, daß erfrorene Erbsensamen folgende Mengen von Kohlensäure und Alkohol gebildet haben:

---

[1]) W. Palladin, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1906, 103. — Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 427 bis 429, 1906. — Diese Zeitschr. 48, 205, 1909. — T. Krasnosselsky, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1906, 134.

[2]) W. Palladin und G. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, 235, 1906. — Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1906, 237. Diese Versuche sind von L. Iwanoff in der oben erwähnten Arbeit bestätigt worden.

[3]) W. Palladin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 420, 1906.

[4]) W. Palladin, l. c. S. 414.

[5]) W. Palladin und S. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, 235. 1906.

Wasserstoffportion:

$$CO_2 : C_2H_6O = 775,2 : 552,7 = 100 : 71,3;$$

Luftportion:

$$CO_2 : C_2H_6O = 1482,0 : 1013,4 = 100 : 68,4.$$

Also die Sauerstoffportion hat die doppelte Menge von Kohlensäure und Alkohol gebildet. Nach L. Iwanoff[1]) entsteht die Zymase in Erbsensamen als Oxydationsprodukt. Die Oxydationen sind möglich infolge der Entnahme des Wasserstoffs[2]). Z. B. lebende, mit Methylenblau gefärbte Erbsensamen fahren in einem Wasserstoffstrom fort, dieselben Quantitäten Kohlensäure auszuscheiden wie in der Luft. Die Kontrollportionen hingegen scheiden in Wasserstoff beträchtlich weniger Kohlensäure aus als in der Luft. Der Überschuß der in einem sauerstoffreien Raum von gefärbten Erbsensamen ausgeschiedenen Kohlensäure wird von einer noch stärker erhöhten Alkoholbildung begleitet:

Ungefärbte Samen:

$$CO_2 : C_2H_6O = 498,4 : 436,8 = 100 : 87,6;$$

Gefärbte Samen:

$$CO_2 : C_2H_6O = 700,8\ (+ 40\%) : 690,6\ (+ 58\%) = 100 : 98,5.$$

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß es für die Aufnahme und die normale Ausnützung des Sauerstoffs noch nicht genügt, von demselben umgeben zu sein, sondern daß die Pflanze noch mit einem besonderen komplizierten Apparat versehen sein muß, der einerseits den Sauerstoff aus der Luft aufnimmt. So bringt Hefe auch bei vollständig freiem Zutritt von Luft eine alkoholische Gärung hervor, weil sie nicht imstande ist, den sie umgebenden Sauerstoff in genügendem Maße auszunutzen: sie besitzt augenscheinlich keine Peroxydase[3]). Andererseits aber muß der oxydierende Apparat den aufgenommenen Sauerstoff in geeigneter Weise nur auf die zu oxydierende Substanz übertragen. So haben wir z. B. gesehen, daß energisch atmende lebende Pflanzen, nachdem sie zum Gefrieren gebracht wurden, nur in

[1]) L. Iwanoff, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1911, 622.

[2]) W. Palladin, S. Hübbenet und M. Korsakow, diese Zeitschr. 35, 1, 1911.

[3]) W. Palladin und P. Jraklionoff, Revue générale de botanique 1911, 225.

dem Falle viel Sauerstoff aufnehmen können, wenn sie Vorräte von Atmungschromogen enthalten (etiolierte Bohnenblätter); außerdem beginnt der aufgenommene Sauerstoff in nicht ganz regelmäßiger Weise verbraucht zu werden (die Blätter werden schwarz) und kann sogar eine schädliche Wirkung auf die Quantität der ausgeschiedenen Kohlensäure ausüben. Der zusammengesetzte Oxydationsapparat zerfällt nach dem Abtöten der Pflanzen gleichsam in einzelne Teile, von denen die einen augenscheinlich aufhören zu funktionieren (so scheiden die an Peroxydase sehr reichen Weizenkeime an der Luft und im Wasserstoff gleiche Quantitäten von Kohlensäure aus), während andere Teile dieses Apparats in anormaler Weise zu funktionieren beginnen; so beginnt z. B. in den etiolierten Blättern von Vicia Faba nach dem Abtöten eine energische Oxydation der Atmungschromogens, die von einem Schwarzwerden der Blätter begleitet wird.

Ungeachtet solcher schroffer Änderungen des normalen Verlaufs der physiologischen Prozesse in abgetöteten Pflanzen, bietet das Studium dieser Prozesse gerade an abgetöteten Pflanzen ein ganz hervorragendes Interesse in Anbetracht der nur nach dem Abtöten zutage tretenden Individualisierung im Verlauf der chemischen Prozesse bei den verschiedenen Pflanzen. So tritt z. B. nur nach dem Abtöten ein schroffer Unterschied im Verlauf der che mischen Prozesse während des Atmens der Erbsensamen und etiolierter Blätter von Vicia Faba ein, deren verschiedenes Verhalten im lebenden und abgetöteten Zustande dem Chinin und dem Methylenblau gegenüber zutage[1]).

Schon Garreau[2]) und nach ihm auch Pflüger[3]) hatten den Zusammenhang zwischen der Umwandlung der Eiweißstoffe und der Atmung festgestellt. Mit der zunehmenden Erforschung beider Prozesse veränderte sich gleichzeitig nach und nach auch unsere Auffassung von diesem Zusammenhang, allein das Vorhandensein eines engen Zusammenhangs zwischen diesen Prozessen unterliegt keinem Zweifel. So wurde durch die Arbeiten von Borodin, Palladin und Godlewski die Ab-

---

[1]) W. Palladin, E. Hübbenet und M. Korsakow, diese Zeitschr. 35, 1, 1911.

[2]) Garreau, Annal. des Sc. Natur. III sér. 15, 36, 1851; 16, 292.

[3]) Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. 10, 251, 341, 1875.

hängigkeit des Auftretens bestimmter Zerfallsprodukte von Eiweißstoffen von dem Sauerstoff der Luft festgestellt, oder mit anderen Worten, dessen Abhängigkeit von dem oxydierenden Apparat der Pflanzen, d. h. von einem der Stadien der Atmung. Aus diesem Grunde haben wir in der vorliegenden Arbeit für das Studium der Wirkung des Sauerstoffs auf die Autolyse der Eiweißstoffe in abgetöteten Pflanzen solche Pflanzen gewählt, die sehr reich an Atmungschromogenen sind, und zwar etiolierte Blätter von Vicia Faba und den Fruchtkörper von Champignons (Agaricus campestris).

Die Frage nach der Wirkung des Sauerstoffs auf die proteolytischen Fermente ist noch sehr wenig untersucht worden. Will[1]) gibt an, daß die Abwesenheit von Sauerstoff günstig auf die Ausscheidung proteolytischen Ferments durch lebende Hefe in das umgebende Medium wirkt. Hahn und Geret[2]) fanden, daß Sauerstoff eher günstig als ungünstig auf die Autolyse der Eiweißstoffe in dem Saft aus Hefen wirkt. Diese beiden Autoren weisen ferner auf die interessante, wenn auch unseren Gegenstand nicht direkt berührende Erscheinung hin, daß das Hindurchströmen eines Gases (mit Ausnahme der Kohlensäure) während der Autolyse des Safts eine günstige Wirkung auf die Bildung von Xanthinkörpern ausübt[3]).

Bei unseren Versuchen wurden die zu untersuchenden Pflanzen in einem großen, mit Wasserstoff angefüllten Exsiccator gebracht. Die Füllung mit Wasserstoff wurde auf folgende Weise ausgeführt: vermittels einer Wasserstrahl-Luftpumpe wurde die Luft aus dem Exsiccator entfernt und letzterer sodann mit Wasserstoff gefüllt. Hierauf erneutes Aussaugen der Luft und erneutes Füllen mit Wasserstoff. Dieses Verfahren wurde 3mal wiederholt. Die Bestimmung des Stickstoffgehalts wurde nach Kjeldahl ausgeführt, diejenige der Eiweißstoffe nach Stutzer.

Versuche mit Champignons.

In Anbetracht des Umstandes, daß das Stickstoffquantum in dem Stiel und dem Hut ein verschiedenes ist, wurden die Ver-

[1]) H. Will, Zeitschr. f. d. ges. Brauwesen 1898, 1901.

[2]) M. Hahn und L. Geret (E. Buchner, H. Buchner, M. Hahn, Zymasegärung 1903) S. 313.

[3]) l. c. S. 298.

suche mit beiden Teilen einzeln ausgeführt. Die Portionen wurden auf folgende Weise vorbereitet: ein jeder Stiel oder Hut wurde in 8 gleiche Teile zerschnitten und jeder Teil zu einer einzelnen Portion verwendet. Nach dem Abwägen aller Portionen wurden 3 Portionen Stiele und 3 Portionen Hüte in den Exsiccator gebracht, auf dessen Boden Wasser gegossen und 2 Schalen gestellt wurden, von denen die eine Toluol, die andere Ätzkali enthielt. Hierauf wurde der Exsiccator mit Wasserstoff gefüllt. Andere 6 Portionen (3 von Stielen, 3 von Hüten) wurden in kleine, mit einem mit Toluol angefeuchteten Wattepfropf verschlossenen Erlenmeyer-Kolben gebracht. Die Kolben wurden mit einer großen Glasglocke bedeckt. Die Wattepfropfen wurden täglich von neuem mit Toluol angefeuchtet. Die in Luft gehaltenen Portionen begannen schon nach 1 Stunde infolge der bei dem Abtöten der Pflanzen durch die Toluoldämpfe eintretenden Oxydation des Atmungschromogens schwarz zu werden. Die im Wasserstoff gehaltenen Portionen dagegen hatten während der ganzen 13 Tage ihre Farbe nicht verändert. Die Kontrollportionen dienten zum Bestimmen des Quantums des Gesamt- und des Eiweiß-Stickstoffs zu Beginn des Versuchs. Die Pilze aller Portionen wurden für die Bestimmung des Eiweiß-Stickstoffs zuvor in einem Mörser zerrieben. Dabei wurden die Wasserstoffportionen zuerst auf 5 Minuten in kochendes Wasser geworfen, um die Oxydation des Chromogens aufzuhalten.

1. Versuch.

8 Portionen Stiele von Champignons. Autolyse 13 Tage bei Zimmertemperatur (16 bis 20°).

Portion	Quantum der frischen Substanz g	Eiweiß-N			
		g	In Proz. der frischen Substanz	Mittel	Eiweiß-N d. Kontrollportion = 100
Kontroll-portionen	3	0,01373	0,46	0,465	100
	3	0,01401	0,47		
Wasserstoff-portion	3	0,004311	0,14	0,15	32,3
	4	0,006159	0,15		
	4	0,006300	0,16		
Luftportion	3	0,006860	0,23	0,23	49,4
	3	0,007373	0,24		
	3	0,006997	0,23		

Der Sauerstoff der Luft hat demnach den Zerfall der Eiweißstoffe in den abgetöteten Stielen der Champignons stark (um 17,1 %) aufgehalten.

2. Versuch.

Gleichzeitig mit dem vorhergehenden Versuch wurden 8 Portionen Champignonhüte angesetzt. Autolyse ebenfalls 13 Tage bei Zimmertemperatur (16 bis 20°).

Portion	Quantum der frischen Substanz g	Eiweiß-N g	Eiweiß-N In Proz. der frischen Substanz	Eiweiß-N Mittel	Eiweiß-N d. Kontrollportion = 100
Kontrollportion	4	0,02351	0,59	0,58	100
	4	0,02296	0,57		
Wasserstoffportion	4	0,007279	0,18	0,18	31,0
	4	0,007279	0,18		
	4	0,007138	0,18		
Luftportion	4	0,009237	0,23	0,23	39,8
	4	0,009374	0,23		
	4	0,009611	0,24.		

Der Sauerstoff hat den Zerfall der Eiweißstoffe in den Hüten der Champignons demnach um 8,8 % aufgehalten.

Versuche mit etiolierten Blättern von Bohnen (Vicia Faba).

Die Bohnen wurden 3 Wochen lang im Dunkeln aufgezogen; hierauf wurden die Blätter abgenommen und sorgfältig untereinander vermischt, damit die Portion ganz gleichartig wird. Die Blätter wurden während des Versuchs den gleichen Bedingungen ausgesetzt wie die Champignons. Im Wasserstoff blieben die Blätter gelb, in der Luft hingegen wurden sie bald schwarz. Nach Beendigung des Versuchs wurden die Blätter der Wasserstoffportion vor dem Zerreiben im Mörser in heißes Wasser geworfen.

3. Versuch.

6 Portionen etiolierter Blätter der Kontrollportion, eine jede zu 3 g.

	Quantum von N g	Quantum von N In Proz. der frischen Substanz	Quantum von N Mittel	Quantum von N In Proz. des gesamten N
Gesamt-N	0,052140	1,74	1,75	100
	0,052104	1,74		
	0,053280	1,78		
Eiweiß-N	0,038460	1,282	1,28	73,1
	0,038182	1,273		
	0,038320	1,277		

Entsprechend den früheren Analysen von Palladin[1]) sind die etiolierten Bohnenblätter sehr reich an Eiweißstoffen: 73 % des gesamten Stickstoffquantums kommen auf die Eiweißstoffe.

4. Versuch.

5 Versuchsportionen etiolierter Bohnenblätter, zu gleicher Zeit mit den Kontrollportionen des vorhergehenden Versuchs abgenommen. Autolyse im Verlauf von 21 Tagen bei Zimmertemperatur (16 bis 20°). Jede Portion 3 g.

Portion	Eiweiß-N			
	g	In Proz. der frischen Substanz	Mittel	In Proz. des Eiweiß-N
Wasserstoffportion	0,027606 0,027696 0,028256	0,93 0,92 0,94	0,93	72,6
Luftportion	0,034126 0,033506	1,13 1,12	1,125	87,7

Der Sauerstoff der Luft hat demnach den Zerfall der Eiweißstoffe um 15,1 % des gesamten Quantums der zu Beginn des Versuchs vorhandenen Eiweißstoffe zurückgehalten.

Vergleichen wir die Resultate aller Versuche miteinander, so bekommen wir nachstehendes Bild von dem Zerfall der Eiweißstoffe in Prozenten des gesamten Quantums der zu Beginn des Versuchs vorhanden gewesenen Eiweißstoffe:

Hüte von Champignons	Luft	60,2	
	Wasserstoff	69,0	+ 8,8
Stiele von Champignons	Luft	50,6	
	Wasserstoff	67,7	+ 17,1
Etiolierte Bohnenblätter	Luft	12,3	
	Wasserstoff	27,4	+ 15,1

Setzen wir das Quantum der an der Luft zerfallenen Eiweißstoffe = 100, so erhalten wir nachstehendes Quantum von im sauerstoffreien Medium zerfallener Eiweißstoffe:

Hüte von Champignons	115	+ 15 %
Stiele „ „	134	+ 34 „
Etiolierte Blätter von Bohnen	222	+ 122 „

[1]) W. Palladin, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1891, 194.

Auf Grund der beschriebenen Versuche ergibt sich Nachstehendes:

1. Die Autolyse der Eiweißstoffe in abgetöteten, an Atmungschromogenen reichen Pflanzen wird durch den Sauerstoff der Luft stark aufgehalten[1]), und dies um so mehr, je lockerer das Gewebe des untersuchten Organs ist. In den kompakten Champignonhüten zerfielen im sauerstofffreien Medium nur um 15°/₀ mehr Eiweißstoffe, im lockeren Gewebe der Champignonstiele zerfielen schon bedeutend mehr (34°/₀), in den sehr dünnen etiolierten Bohnenblättern endlich zerfielen schon um 122°/₀ mehr Eiweißstoffe.

2. Die Abhängigkeit der Autolyse der Eiweißstoffe von dem Sauerstoff der Luft ist nur eine mittelbare. Palladin hat an der Hand einer Reihe von Beispielen nachgewiesen, daß die Arbeit der Fermente in abgetöteten Pflanzen eine nicht koordinierte ist. „Die Fermente in den abgetöteten Zellen erinnern uns an Soldaten, die ihren Feldherrn verloren haben. Sie fangen an, unabhängig voneinander und deshalb sinnlos zu wirken[2]).“ Das eine Ferment kann ein anderes töten, und zwar entweder unmittelbar oder vermittels von ihm hervorgebrachter Stoffe, die auf andere Fermente schädlich wirken, was offenbar auch in unserem Fall stattgefunden hat.

3. Bei dem Studium der Arbeit irgendeines Ferments in abgetöteten Organen von Pflanzen oder Tieren genügt es nicht, sich um die Herstellung der für die Arbeit des betreffenden Ferments günstigen Bedingungen (Temperatur, Reaktion des Mediums) zu bekümmern. Wir werden auch noch Maßregeln gegen die schädliche Einwirkung anderer, in demselben Organ enthaltener Fermente auf das zu untersuchende Ferment ergreifen müssen.

---

[1]) Weiter oben (S. 297) haben wir gesehen, daß der Sauerstoff einen schädlichen Einfluß auf das anaërobe Stadium der Atmung ausübt.

[2]) W. Palladin, Die Eigentümlichkeiten der Fermentarbeit in lebenden und abgetöteten Pflanzen (Abderhaldens Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung 1, 253, 1910). Schon Claude Bernard sagte: „Il y a, dans le corps animé un arrangement, une sorte d'ordonnance, que l'on ne saurait laisser dans l'ombre, parce qu'elle est véritablement le trait le plus saillant des êtres vivants“. Leçons sur les phénomènes de la vie 1, 50, 1878.

Untersuchungen über den Pankreassaft des Menschen

VI. Mitteilung.

Von

J. Wohlgemuth.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 31. Januar 1912.)

In verschiedenen Mitteilungen[1]) hatte ich vor längerer Zeit über meine Erfahrungen an menschlichem, aus einer Fistel stammendem Pankreassaft berichtet. Es gab indes noch so vieles klarzustellen, daß es mir wünschenswert erschien, Pankreasfistelsaft noch von möglichst vielen Individuen zu untersuchen. Leider gelang es mir trotz aller meiner Bemühungen nur in einem einzigen Falle, einen einwandfreien menschlichen Fistelsaft zu bekommen; was mir sonst an Material zugesandt wurde, war mit fremden Bestandteilen (Blut, Eiter, Gewebsfetzen) so durchsetzt, daß es für meine Zwecke nicht verwendbar war. Nur in jenem einem Falle entsprach der Fistelsaft den Forderungen, die man an ein einwandfreies Sekretionsprodukt der Bauchspeicheldrüse stellen muß: es war wasserklar, reagierte stark alkalisch, besaß bedeutende diastatische und lipolytische Kraft und enthielt tryptisches Ferment nur in Zymogenform. Dieser Saft stammte von einer 47 jährigen Frau, die sich ganz ähnlich wie der erste von mir untersuchte Fall durch einen Stoß gegen den Leib eine Pankreasruptur zugezogen hatte,

---

[1]) J. Wohlgemuth, I. Mitteilung: diese Zeitschr. 2, 264, 1907; II. Mitteilung: Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 2; III. Mitteilung: diese Zeitschr. 2, 350, 1907; IV. Mitteilung: Verhdl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1907, S. 479, und diese Zeitschr. 4, 271, 1907; V. Mitteilung: Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 28.

operiert werden mußte und nach der Operation eine Fistel zurückbehielt; aus ihr floß ein meist wasserklares Sekret anfänglich in so reichlicher Menge, daß an manchen Tagen fast 1 l Pankreassaft aufgefangen wurde. Auf weitere Einzelheiten betreffs des Verlaufes usw. näher einzugehen, kann ich mir ersparen, da bereits Herr Privatdozent Dr. Rosenbach über diesen Fall ausführlich im Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 89, Heft 2, 1909 berichtet hat.

Meine mit diesem Pankreassaft ausgeführten Untersuchungen erstreckten sich auf sämtliche in ihm enthaltenen Fermente, also auf Trypsin, Lab, Erepsin, peptolytisches Ferment, Lipase, Hämolyse, Diastase, und ferner auf die Mengenverhältnisse der in ihm befindlichen organischen und anorganischen Bestandteile. Im folgenden sei über die einzelnen Punkte ausführlich berichtet.

Trypsin.

Ich habe bereits hervorgehoben, daß der Saft bezüglich seines Trypsins vollkommen inaktiv war. Dies bezieht sich indes nur auf diejenigen Saftportionen, die vollkommen klar zur Untersuchung kamen. Floß einmal trübes Sekret aus der Fistel — und das war manchmal der Fall, wenn der Saft in spärlicher Menge sich aus dem Drain entleerte —, so zeigte es bereits, wenn auch nur äußerst schwach, aktive Eigenschaften. — Die Inaktivität des Saftes stellte ich mit Hilfe Mettscher Röhrchen fest; bei inaktivem Saft waren dieselben noch nach 10 Stunden nicht angedaut. — Nun kann es aber vorkommen, daß der anfänglich inaktive Saft bei 10stündigem Aufenthalt im Brutschrank ganz spontan aktive Eigenschaften annimmt, so daß das Eiweißröhrchen am Ende des Versuches schwach angedaut ist. In solch zweifelhaften Fällen empfiehlt es sich, gleichzeitig in einer besonderen Portion den Saft auf in Alkohol längere Zeit aufbewahrte Fibrinflocken einwirken zu lassen, nachdem der Alkohol natürlich zuvor durch gründliches Waschen mit Wasser entfernt ist. Ist die Flocke noch nach 4 bis 5stündigem Aufenthalt im Pankreassaft bei Brutschranktemperatur unversehrt erhalten, so kann man mit Sicherheit annehmen, daß der Saft tryptisch inaktiv ist.

Was nun die Aktivierung anbetrifft, so bieten sich hierfür verschiedene Möglichkeiten. An erster Stelle ist zu nennen

das von Pawlow und Schepowalnikow[1]) angegebene Verfahren, das darin besteht, daß man zu dem inaktiven Saft ein paar Tropfen reinen Darmsaftes zufügt. Steht ein solcher nicht zur Verfügung, so kann man auch mit gutem Erfolg Darmschleimhautextrakt verwenden. Man stellt ihn sich am zweckmäßigsten in der Weise her, daß man von lebensfrischen, vorher sorgfältig gereinigten Jejunumschlingen die Schleimhaut abschabt, in einer Reibschale mit Glassplittern oder Quarzsand verreibt und nun mit dem doppelten Quantum physiologischer Kochsalzlösung extrahiert. Nach 24stündigem Stehen im Eisschrank unter Toluol wird das Extrakt zentrifugiert und filtriert und ist dann gebrauchsfertig. Meist ist es dann so wirksam, daß 2 Tropfen genügen, um 1 bis 2 ccm inaktiven Pankreassaft nach kurzem Stehen bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank hochaktive Eigenschaft zu verleihen. — Eine zweite Möglichkeit, Pankreassaft zu inaktivieren, besteht nach Delezenne[2]) in dem Zusatz von Kalksalzen, speziell Calciumchlorid, zum inaktiven Sekret. E. Zunz[3]) hat dieses Verfahren besonders eingehend geprüft und kommt in Übereinstimmung mit Delezenne zu dem Resultat, daß das Optimum der Aktivität erzielt wird, wenn man 0,2 bis 0,3 ccm 2 n-Calciumchloridlösung zu 2 ccm inaktiven Saft hinzufügt. Diese Vorschrift hat indes sicherlich nur Gültigkeit, wenn man wie Zunz mit Mettschen Röhrchen arbeitet. Bedient man sich dagegen der Fuld-Großschen Caseinmethode zur quantitativen Bestimmung des Trypsins, so dürfte die Vorschrift sicherlich anders lauten. Denn aus den Untersuchungen Kudos[4]) über die Beeinflussung des Trypsins durch neutrale Salze geht hervor, daß schon geringe Mengen von $CaCl_2$ die Aktivität des Trypsins in hohem Maße ungünstig beeinflussen. Es dürfte sich darum verlohnen, einmal mit Hilfe der Caseinmethode das Optimum der Aktivierung von inaktivem Pankreassaft mittels Calciumchlorid zu ermitteln. Da es mir nur darauf ankam, festzustellen, ob auch inaktiver Pankreassaft vom Menschen in der gleichen Weise durch $CaCl_2$ aktiviert wird wie Hundepankreassaft, so stellte ich die ent-

[1]) Schepowalnikow, zit. nach Maly 29, 378, 1899.

[2]) Delezenne, Compt. rend. Soc. Biol. 59, 476, 523, 614, 1904.

[3]) E. Zunz, Soc. roy. d. Sc. méd. et nat. de Bruxelles 1906 (S.-A.).

[4]) T. Kudo, diese Zeitschr. 15, 473, 1909.

sprechenden Versuche nach der Vorschrift von Delezenne und Zunz an und konnte in den meisten Fällen eine Aktivierung erzielen. Ich kann indes nicht unerwähnt lassen, daß sich bisweilen auch ein negatives Resultat ergab, daß es in einem solchen Falle aber stets gelang, durch nachfolgenden Zusatz von ein paar Tropfen Darmschleimhautextrakt den gegen $CaCl_2$ unempfindlichen Saft zu aktivieren. — Viel seltener dagegen vermochte ich durch Zusatz von Aminosäuren eine Aktivierung zu bewirken. Schon in meiner ersten, den nämlichen Punkt betreffenden Mitteilung hatte ich darauf hingewiesen, daß eine Aktivierung durch Aminosäuren wohl gelingt, daß aber das Resultat ein recht schwankendes ist. Heute kann ich berichten, daß es unter einer großen Zahl von Versuchen mir nur zweimal gelungen ist, durch Zusatz von Leucin und Glykokoll inaktiven Saft zu aktivieren. Worauf diese Unregelmäßigkeit in dem Ausfall der Resultate beruht, vermochte ich bisher nicht zu ermitteln. Die Versuche sollen in ausgedehntem Maße mit inaktivem Hundepankreassaft weiter fortgeführt werden.

Die seit langem bekannte Tatsache, daß inaktiver Pankreassaft ganz spontan ohne jede weitere Behandlung aktive Eigenschaft annehmen kann, vermochte ich auch an menschlichem Pankreassaft zu beobachten. Worauf diese Spontanaktivierung beruht, falls man die Mitwirkung von aus der Luft in den Saft übergetretenen Bakterien durch Zusatz von Toluol ausschließt, ist bis heutigen Tages noch gänzlich ungeklärt. Vielleicht läßt sie sich folgendermaßen erklären: Der Pankreassaft enthält auch im inaktiven Zustand, wie wir weiter unten sehen werden, aktives Erepsin und aktives peptolytisches Ferment. Es ist nun denkbar, daß diese beiden Fermente in irgendeiner Weise auf bestimmte, im Pankreassaft enthaltene Eiweißkörper einwirken, daß sie gewisse Komplexe aus dem Eiweißverband loslösen, und daß vielleicht durch diese losgelösten Aminoverbindungen, deren Menge nur ganz gering zu sein braucht, die Aktivierung erfolgt. — Daß sich im Pankreassaft tatsächlich Vorgänge proteolytischer Art abspielen, habe ich mit Sicherheit sowohl am menschlichen Pankreassaft wie am Hundepankreassaft konstatieren können. Allerdings erstrecken sich meine Feststellungen auf den spontan aktiv gewordenen Saft. Mehrere Portionen hatte ich nämlich während

einer Zeitdauer von mehr als $2^1/_2$ Jahren unter Toluol im Eisschrank aufbewahrt und an diesen gelegentlich die Beobachtung gemacht, daß sie eine Zeitlang eine starke Tryptophanreaktion gaben, die aber später wieder verschwand. Ferner konnte ich feststellen, daß die anfänglich beträchtliche Menge des durch Hitze koagulabeln Eiweißes im Laufe der Zeit ständig abnahm, so daß nunmehr, wo der Saft ein Alter von fast 3 Jahren erreicht hat, dessen Menge viel geringer geworden ist. Genau quantitative Bestimmungen über die Änderung des koagulabeln und nichtkoagulabeln Stickstoffs habe ich nicht ausgeführt, werde aber, sobald mir größere Menge reinen Hundepankreassaftes zur Verfügung stehen, diese Untersuchungen fortsetzen. Immerhin läßt sich jetzt schon soviel mit Sicherheit sagen, daß sich im menschlichen Pankreassaft, auch wenn man ihn ständig im Eisschrank hält, intensive proteolytische Prozesse abspielen. — Auch am Hundepankreassaft habe ich beobachtet, daß schon nach mehrtägigem Aufenthalt im Eisschrank Tryptophan in ihm nachgewiesen werden kann, und zwar, wie aus der intensiven Bromreaktion hervorgeht, in ganz beträchtlichen Mengen. Noch schneller tritt die Tryptophanreaktion auf, wenn man frischen aktiven Hundepankreassaft bei Zimmertemperatur unter Toluol stehen läßt; dann fällt die Bromreaktion mitunter schon nach Verlauf von 24 Stunden stark positiv aus.

Was endlich die im vorher aktivierten menschlichen Pankreassaft enthaltenen Trypsinmengen anbetrifft, so schwankten dieselben — nach der Fuld-Großschen Methode bestimmt bei einer Versuchsdauer von 1 Stunde bei 38° — zwischen 125 und 250. Diese Werte gelten indes nur für den frisch untersuchten Saft. Jetzt, also nach Verlauf von fast 3 Jahren, besitzt derselbe menschliche Saft noch eine Trypsinmenge von 62,5. Es hat somit die Trypsinstärke im Laufe der Jahre verhältnismäßig nur sehr wenig abgenommen.

Lab.

In einer früheren Mitteilung hatte ich[1]) berichtet, daß es mir im Gegensatz zu Glaeßner[2]) gelungen war, Lab im

[1]) J. Wohlgemuth, diese Zeitschr. 2, 350, 1907.

[2]) K. Glaeßner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 465, 1904.

menschlichen Pankreassaft nachzuweisen. Dieser Befund war im Hinblick auf die von Pawlow und Parastschuk[1]) aufgestellte Theorie, daß Lab und Pepsin resp. Lab und Trypsin identisch sind, von prinzipieller Bedeutung. Bestände nämlich die Behauptung von Glaeßner, daß der menschliche Pankreassaft kein Lab enthält, zu Recht, so wäre damit entschieden, daß jene Theorie nicht richtig ist. Meine damaligen Befunde von Lab neben Trypsin konnten nun als eine weitere Stütze der Pawlowschen Theorie gelten. Wie nun aus einer späteren Mitteilung hervorgeht, gelang es Glaeßner im Verein mit Popper[2]) auch in einem zweiten Falle nicht, Lab im menschlichen Pankreassaft nachzuweisen. Auf meine diesbezügliche Bitte wurde mir damals von ihnen (am 13. Juni 1908) ein geringes Quantum jenes von ihnen untersuchten Pankreassaftes freundlichst zugeschickt, und es machte mir keine großen Schwierigkeiten, in dieser Probe die Gegenwart von Lab festzustellen. Ich führte die Versuche teils mit frischer Milch aus, teils mit dem von Fuld empfohlenen Ekenbergschen Milchpulver, und konnte in jedem Falle eine deutliche Labwirkung erzielen. 0,5 ccm des mir übersandten Saftes waren noch imstande, 5 ccm Milch komplett zur Gerinnung zu bringen. Es scheint also keineswegs in allen Portionen des von Glaeßner und Popper untersuchten Pankreassekretes das Lab gefehlt zu haben.

Der von mir im Juli desselben Jahres (1908) untersuchte Fall, über dessen tryptisches Verhalten ich im vorhergehenden Abschnitt ausführlich berichtet habe, bot mir erwünschte Gelegenheit, meine Untersuchungen über die Anwesenheit von Lab im menschlichen Pankreassaft in ausgedehntem Maße fortzusetzen. Ich habe weit über 25 verschiedene Portionen Saft auf ihren Labgehalt untersucht und in keinem einzigen Lab vermißt. Allerdings muß ich bemerken, daß bei dem Saft dieser Patientin der Nachweis der Labwirkung nicht so leicht gelang wie in den Saftportionen des von mir 1907 untersuchten Falles, ja, daß ich mitunter sogar anfänglich

---

[1]) Pawlow und Parastschuk, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 415, 1904.

[2]) Glaeßner und Popper, Arch. f. klin. Med. 94, 46, 1908.

ein negatives Resultat bekam. Ich hatte aber stets ein positives Ergebnis, wenn ich in folgender Weise vorging:

Der zur Untersuchung kommende Saft wurde vorher aktiviert und mit $^1/_{10}$ n-Salzsäure gegen Lackmuspapier so weit neutralisiert, daß der Saft nur noch ganz schwach alkalisch reagierte. Sodann wurde eine Reihe von Reagensgläsern mit absteigenden Mengen des so vorbereiteten Saftes beschickt, zu jedem Gläschen 5 ccm frische Milch zugefügt, die zuvor mit Calciumchlorid (1,0 ccm 20 $^0/_0$iges $CaCl_2$ auf 100 ccm Milch) versetzt war, und sämtliche Gläschen auf 24 Stunden in den Eisschrank gebracht. Nach Ablauf der Frist wurden zu jeder Portion 0,5 ccm eines Gemisches von Serum und Calciumchlorid (10 ccm Serum + 1,0 ccm 20 $^0/_0$iges $CaCl_2$) — man kann hierfür jedes Serum verwenden — zugesetzt, die Gläschen gründlichst durchgeschüttelt und nun auf 15 bis 30 Minuten in ein Wasserbad von 38 bis 40° übertragen.

Mit diesem Verfahren gelang es mir, auch in den Portionen, wo der Nachweis von Lab anfänglich mißglückt war, die Gegenwart von Lab festzustellen. Für besonders wichtig halte ich den nachträglichen Zusatz von Serum + $CaCl_2$, bevor die Gläschen in das warme Wasserbad übertragen werden. Und zwar aus dem Grunde, weil die in der Wärme sofort mit großer Intensität einsetzende Trypsinwirkung durch die Anwesenheit von Serum (Antitrypsin) daran gehindert wird, ihre Tätigkeit zu entfalten. Denn in der Regel ist die schnelle Umwandlung des in der Kälte entstandenen Paracaseins durch das Trypsin in die nächst niederen Spaltprodukte die Ursache, weshalb eine Labwirkung mit dem Pankreassaft nicht oder nur sehr schwer zu erzielen ist. — Eine Hemmung der Labwirkung andererseits durch das zugesetzte Serum ist nicht zu befürchten. Denn die Umwandlung des Caseins in Paracasein hat sich ja bereits in der Kälte vollzogen, und auf den Koagulationsprozeß ist, wie aus den grundlegenden Untersuchungen von Fuld[1]) hervorgeht, der nachträgliche Zusatz von Serum ohne jede Bedeutung.

Die im menschlichen Pankreassaft enthaltenen Labmengen sind nicht groß; meist gelang es mir noch mit 0,25 ccm Saft bei Anwendung von 5 ccm Milch eine komplette Gerinnung zu er-

[1]) E. Fuld, diese Zeitschr. 4, 58, 1907.

zielen; kleinere Mengen bewirkten nur noch eine partielle Gerinnung. — Der Hundepankreassaft besitzt wesentlich größere Mengen an Lab; so fand ich in den von mir untersuchten Saftportionen, daß mitunter noch 0,05 ccm imstande waren, in der von mir gewählten Versuchsanordnung 5 ccm Milch komplett zur Gerinnung zu bringen.

Erwähnt sei noch, daß es mir in diesem Falle genau so gelang wie bei dem ersten, den inaktiven Saft auch bezüglich seiner Labwirkung durch Zusatz von Enterokinase resp. Calciumchlorid zu aktivieren.

Erepsin.

Die von Vernon[1]) aufgestellte und bis zu einem gewissen Grade bewiesene Behauptung, daß das Pankreas neben Trypsin auch Erepsin enthält, kann nach den nunmehr vorliegenden Untersuchungen als dahin entschieden gelten, daß tatsächlich sowohl in der Pankreasdrüse selbst wie auch im Pankreassaft neben Trypsin sich Erepsin findet. Wenn wir von den Arbeiten älteren Datums absehen, so ist in erster Reihe durch die neuerdings bekannt gewordenen Untersuchungen von Glaeßner und Stauber[2]) der Beweis erbracht worden, daß der Pankreassaft ereptische Eigenschaften besitzt.

Mir schien es von Wichtigkeit festzustellen, ob auch im nativen inaktiven Saft wirksames Erepsin enthalten ist, oder ob dasselbe sich ebenso wie das Trypsin zunächst in Zymogenform im Pankreassaft findet. Hierzu war es notwendig, die Versuchsanordnung so zu wählen, daß der inaktive Saft nicht spontan aktive Eigenschaften annahm, oder daß, falls er während des Aufenthaltes im Brutschrank dort spontan aktiv wurde, sein aktives Vermögen sofort wieder kupiert wurde. Dies schien mir am sichersten gewährleistet, wenn zu dem inaktiven Saft von vornherein Serum zugesetzt wurde. Denn hierdurch wurde erreicht, daß, wenn wirklich im Laufe des Versuches der Saft spontan in den aktiven Zustand überging, das entstandene Trypsin sofort von dem Antitrypsin des Serums mit Beschlag belegt wurde. Die Versuchsanordnung war dementsprechend folgende:

---

[1]) Vernon, Journ. of Physiol. 30, 330, 1903; 32, 33, 1904.

[2]) Glaeßner und Stauber, diese Zeitschr. 25, 204, 1910.

4,0 ccm inaktiven Saftes wurden mit 1,0 ccm Serum versetzt — die Versuche wurden teils mit Kaninchen-, teils mit Hunde-, Rinder-, Ziegen- und Menschenserum ausgeführt —, in zwei Portionen geteilt, die eine mit 0,5 ccm einer 2°/$_0$igen Amphopeptonlösung (Kühne), die andere zur Kontrolle mit Mett'schen Röhrchen beschickt und beide nach Zusatz von Toluol auf 18 Stunden in den Brutschrank gestellt. Nach Ablauf der Frist wurde festgestellt, ob das Pepton verdaut war oder nicht; der negative Ausfall der roten Biuretprobe bewies, daß das Pepton verschwunden war, während in der Kontrolle von den Mett'schen Röhrchen nichts verdaut war. In einer zweiten Kontrollportion mit Mettschen Röhrchen, der statt des Serums 0,5 ccm Amphopeptonlösung zugesetzt waren, waren ebenfalls die Röhrchen vollkommen intakt geblieben, der Saft hatte also inzwischen spontan keine aktiven Eigenschaften angenommen. Dieser Versuch wurde mehrfach mit den verschiedensten Portionen inaktiven Saftes ausgeführt und lieferte stets das gleiche Resultat, daß der inaktive Pankreassaft ereptische Eigenschaft besitzt.

Es fragte sich nun, ob durch die Aktivierung das Vermögen des Pankreassaftes, Pepton zu spalten, gesteigert wird, oder ob es hierdurch nicht weiter beeinflußt wird. Zur Entscheidung dieser Frage verwandte ich sowohl Pankreassaft, den ich mit $CaCl_2$ aktiviert hatte, wie solchen, der spontan Aktivität erlangt hatte. Saft, der durch Zusatz von Enterokinase aktiviert war, konnte hierfür natürlich keine Verwendung finden, da das enterokinasehaltige Darmextrakt selber Erepsin besitzt. — Um die Erepsinmenge in den einzelnen Saftarten untereinander zu vergleichen, bediente ich mich des Reihenversuches, den ich in folgender Weise anstellte:

Je eine Reihe von Reagensgläsern wurde mit absteigenden Mengen des inaktiven resp. aktiven Saftes beschickt und zu beiden Reihen je 1,0 ccm Serum und 0,5 ccm 2°/$_0$iger Amphopeptonlösung zugesetzt. Nach Zufügen von ein paar Tropfen Toluol zu jeder Portion wurden die Gläschen verschlossen auf 18 bis 20 Stunden in den Brutschrank gestellt. Hiernach wurde mit Hilfe der Biuretprobe festgestellt, in welchem Gläschen das Pepton verdaut, in welchem es noch vorhanden war; auf diese Weise gelang bequem der Vergleich der Erepsinmenge im

inaktiven und aktiven Saft. Als Beleg führe ich je einen Versuch mit solchem Saft an, den ich durch Zusatz von $CaCl_2$ aktiviert hatte, und mit solchem, der spontan aktive Eigenschaften angenommen hatte, nebst den zugehörigen inaktiven Säften. Das +-Zeichen bedeutet positiven Ausfall der Biuretprobe, das —-Zeichen negativen Ausfall derselben.

Versuch 1			Versuch 2		
Saftmenge ccm	Inaktiver Saft +1,0 ccm Serum +0,5 ccm 2%ig. Amphopepton	Aktiver ($CaCl_2$) Saft +1,0 ccm Serum +0,5 ccm 2%ig. Amphopepton	Saftmenge ccm	Inaktiver Saft +1,0 ccm Serum +0,5 ccm 2%ig. Amphopepton	Aktiver (spontan) Saft +1,0 ccm Serum +0,5 ccm 2%ig. Amphopepton
4,0	—	—	4,0	—	—
3,0	—	—	3,0	—	—
2,0	—	—	2,0	—	—
1,5	+	—	1,5	+	—
1,0	+	+	1,0	+	—
0,5	+	+	0,5	+	+

Aus beiden Versuchen geht deutlich hervor, daß das Erepsin in den aktiven Säften weit wirksamer war als in den entsprechenden inaktiven Säften. Es hat demnach den Anschein, als ob durch die Aktivierung des Trypsins gleichzeitig auch das Erepsin eine Art Aktivierung erfährt. Es liegt nahe, hierin eine Beziehung zwischen dem Trypsin und Erepsin zu sehen; doch glaube ich nicht, daß eine solche besteht. Vielmehr möchte ich es für viel wahrscheinlicher halten, daß das Erepsin grundverschieden von dem Trypsin ist, und zwar auf Grund der beiden eben mitgeteilten Versuche. Denn sie sind beide so ausgeführt, daß zu jeder Saftportion Serum zugesetzt wurde. Nun wissen wir aber, daß das Serum stark antitryptische Eigenschaften hat. Bestände also zwischen dem Erepsin und dem Trypsin eine nahe Beziehung, so müßte das Serum ebenso wie auf das Trypsin auch auf das Erepsin hemmend wirken. Hierfür bieten jedoch jene beiden Versuche gar keinen Anhaltspunkt, viel eher hat es nach ihnen den Anschein, als ob das Serum die Erepsinwirkung gar nicht beeinflußt. Immerhin lag doch die Möglichkeit einer Hemmung vor, allerdings in so geringem Maße, daß sie bei obiger Versuchsanordnung nicht deutlich in Erscheinung treten konnte.

Es war deshalb notwendig, in besonderen Versuchen die Art der Beeinflussung des Erepsins durch das Serum zu entscheiden. Hierfür wählte ich wieder die Methode des Reihenversuches und beschickte zwei Reihen von Reagensgläsern mit absteigenden Mengen spontan aktiv gewordenen Saftes. Zu der einen Reihe fügte ich je 0,5 ccm Serum vom Hunde + 0,5 ccm 2%ige Amphopeptonlösung hinzu, zu der Kontrollreihe statt des Serums 0,5 ccm physiologische Kochsalzlösung + 0,5 ccm 2%ige Amphopeptonlösung, versetzte sämtliche Gläschen mit ein paar Tropfen Toluol und stellte sie verschlossen auf 20 Stunden in den Brutschrank. Nach Ablauf der Frist wurde wiederum mit Hilfe der Biuretprobe festgestellt, wo das Pepton verdaut (—), wo es unverdaut (+) geblieben war. Ich lasse einen Versuch mit menschlichem und einen Versuch mit Hundepankreassaft folgen.

Saftmenge ccm	Menschlicher Pankreassaft		Hundepankreassaft	
	+ 0,5 ccm 0,9%ig. NaCl	+ 0,5 ccm Hundeserum	+ 0,5 ccm 0,9%ig. NaCl	+ 0,5 ccm Hundeserum
2,0	—	—	—	—
1,5	—	—	+	—
1,0	—	—	+	—
0,5	+	—	+	+
0,25	+	+	+	+
0,1	+	+	+	+

Kontrolle: 0,5 ccm Hundeserum + 0,5 ccm 2%ige Amphopeptonlösung.

Aus beiden Versuchen geht hervor, daß das Hundeerum nicht nur das Erepsin nicht hemmt, sondern im Gegenteil deutlich verstärkt. Gleichzeitig sehen wir, daß der menschliche Pankreassaft reicher an Erepsin ist als der Hundepankreassaft.

Es haben sich somit aus den vorliegenden Untersuchungen zwei wichtige Momente ergeben, die dafür sprechen, daß das Erepsin vom Trypsin grundverschieden ist; einmal findet sich das Erepsin schon im tryptisch inaktiven Saft in einem stark aktiven Zustand, und zweitens wird seine Wirkung durch Serum erheblich verstärkt, während das Trypsin durch Serum stark gehemmt wird.

Peptolytisches Ferment.

Daß menschlicher Pankreassaft peptolytische Eigenschaften besitzt, haben bereits Abderhalden und Schittenhelm[1]) an dem durch Ölprobefrühstück gewonnenen Sekret gezeigt, und zwar bedienten sie sich bei ihren Versuchen neben dem Glycyltyrosin des von Abderhalden empfohlenen Seidenpeptons.

Ich verwandte bei meinen Untersuchungen mit reinem menschlichen Pankreassaft sowohl Glycyltryptophan wie besonders Glycyltyrosin, die ich mir beide synthetisch dargestellt hatte, und konnte zunächst konstatieren, daß beide Peptide von ihm sehr rasch in ihre Komponenten zerlegt werden. Dabei stellte sich in Parallelversuchen heraus, daß Glycyltryptophan weit schneller gespalten wird als Glycyltyrosin. Denn während es gelang, freies Tryptophan schon nach einer Einwirkung von $^1/_2$ Stunde, bisweilen schon nach 10 Minuten nachzuweisen, konnte freies Tyrosin niemals früher als nach Verlauf von 3 bis 4 Stunden beobachtet werden.

Dieser Reichtum an peptolytischem Ferment im Pankreassaft legte den Gedanken nahe, zu untersuchen, ob bei Unterbindung der Pankreasgänge sich peptolytisches Ferment im Blute und eventuell im Harn nachweisen läßt, wie es sich unter den gleichen Bedingungen für das diastatische Ferment ergeben hatte. Als Versuchstiere wählte ich Hunde, weil im Serum dieser Tiere, wie wir aus den zahlreichen Untersuchungen von Abderhalden und seinen Schülern[2]) wissen, normaliter kein peptolytisches Ferment sich findet. Indessen sei hier einschränkend bemerkt, daß das Fehlen von peptolytischen Fermenten im Serum des normalen Hundes sich nur bezieht auf solche, die Glycyltyrosin, Seidenpepton usw. spalten, nicht aber auf sein glycyltryptophanspaltendes Vermögen. Denn dieses Dipeptid wird vom Hundeserum und ebenso vom Kaninchen-, Pferde-, Ziegen- und Menschenserum glatt zerlegt. Die mehrfach an Hunden ausgeführte Unterbindung der Pankreasgänge hatte stets ein negatives Ergebnis, das Serum der operierten Tiere zeigte ebensowenig nach wie vor der Operation die Eigenschaft, Glycyltyrosin zu spalten.

---

[1]) Abderhalden und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. 59, 230, 1909.

[2]) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 53, 1907, 61; 62, 1909.

Dieses negative Ergebnis konnte nur so erklärt werden, daß das in das Blut mit dem Pankreassaft übergetretene Ferment entweder von den Organen beim Passieren derselben festgehalten wird, oder daß es im Blute einen Antikörper antrifft, der es an der Entfaltung seiner Tätigkeit hindert. Um letzteres festzustellen, brachte ich gut wirksamen menschlichen Pankreassaft mit Hundeserum zusammen (1,0 + 0,5 ccm) und kontrollierte, ob eine solche Mischung imstande ist, Glycyl-l-tyrosin in demselben Umfang und mit derselben Schnelligkeit zu zerlegen, wie die entsprechende Pankreassaftmenge allein dies zu bewerkstelligen vermag. Es ergab sich in zahlreichen, vielfach variierten Versuchen, daß, während die gleiche Menge Pankreassaft allein das Dipeptid in 5 Stunden zu zerlegen begann, in dem Pankreassaft-Serumgemisch noch nach 5tägigem Aufenthalt im Brutschrank keine Tyrosinkrystalle sich zeigten, und daß auch nach Verlauf von 10 Tagen sich aus dem Gemisch keine Tyrosinnadeln abgeschieden hatten. Auch bei 56° während 1 Stunde erwärmtes Hundeserum hemmte in der gleichen Weise die peptolytische Wirkung des Pankreassaftes. Die gleiche Erfahrung wie mit menschlichem Pankreassaft machte ich mit Hundepankreassaft: auch bei ihm wurde das peptolytische Vermögen gegenüber dem Glycyltyrosin durch natives sowohl wie durch vorher bei 56° inaktiviertes Hundeserum vollkommen gehemmt. Desgleichen ist Pferdeserum imstande, das peptolytische Ferment des Pankreassaftes in seiner Wirkung auf Glycyltyrosin vollkommen zu paralysieren.

Dieses Verhalten des im Pankreassaft enthaltenen peptolytischen Fermentes — es sei noch einmal ausdrücklich bemerkt, daß hier ausschließlich von der peptolytischen Eigenschaft des Pankreassaftes die Rede ist, soweit er das Dipeptid Glycyltyrosin zu zerlegen imstande ist — in Gegenwart von Hunde- und Pferdeserum, scheint mir recht bemerkenswert im Hinblick auf seine Stellung zu den zwei anderen im Pankreassaft enthaltenen proteolytischen Fermenten. Was zunächst das Trypsin anbetrifft, so hat es mit ihm die Eigenschaft gemeinsam, daß es ebenso wie jenes durch Serum in seiner Wirkung zum mindesten stark beeinträchtigt, wenn nicht vollkommen gehemmt wird. Der Grad dieser Hemmung ist aller Wahrscheinlichkeit

nach wie beim Trypsin von dem Mengenverhältnis zwischen peptolytischem Ferment und Serum abhängig. Doch bedarf dieser Punkt noch der weiteren Aufklärung. Was andererseits das Erepsin angeht, so scheint das peptolytische Ferment von ihm grundverschieden zu sein. Denn während das Erepsin, wie oben gezeigt wurde, durch die Gegenwart von Serum in seiner Wirkung deutlich verstärkt wird, erleidet das peptolytische Ferment des Pankreassaftes eine beträchtliche Hemmung.

Ob auch für die peptolytischen Fermente anderer Provenienz die Verhältnisse ähnlich liegen, muß noch entschieden werden. A priori kann man aber auf Grund des bisher vorliegenden Tatsachenmaterials schon jetzt sagen, daß dies kaum der Fall sein dürfte. Denn die nach parenteraler Eiweißzufuhr mobilisierten resp. neugebildeten peptolytischen Fermente treten, wie aus den grundlegenden Arbeiten von Abderhalden und seinen Schülern hervorgeht, gerade im Serum der mit Eiweiß vorbehandelten Tiere in Erscheinung.

Nuclease.

Während im Extrakt der Pankreasdrüse F. Sachs[1]) eine Nuclease nachweisen konnte, vermochten Abderhalden und Schittenhelm[2]) mit reinem Hundepankreassaft keine Nucleasewirkung zu erzielen. Es fragte sich nun, wie menschlicher Pankreassaft sich in dieser Beziehung verhält. Ich habe mit dem reinen Saft des ersten wie des zweiten mir zur Verfügung stehenden Falles eingehende Untersuchungen angestellt und bin gleichfalls zu einem negativen Ergebnis gekommen. Bei meinen Versuchen bediente ich mich des nucleinsauren Natriums aus Kalbsthymus und aus Hefe.

Die Versuchsanordnung war so, daß 5,0 g nucleinsaures Natrium, gelöst in 150 ccm Wasser, zusammengebracht wurden mit 10 ccm aktivem Pankreassaft und unter Zusatz von Toluol 8 bis 12 Tage im Brutschrank gehalten wurden. Nach Ablauf der Frist wurde die in der Lösung noch vorhandene Nucleinsäure mitsamt den Eiweißkörpern durch Zusatz von Alkohol

[1]) Fr. Sachs, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46, 337, 1905.

[2]) Abderhalden und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 452, 1906.

+ Natriumacetat ausgefällt, der Alkohol verjagt und nun die eine Hälfte des Rückstandes mit ammoniakalischer Silberlösung, die andere nach der Kupfersulfat-Bisulfitmethode behandelt. Weder auf die eine, noch auf die andere Weise ließen sich jemals freie Purinbasen nachweisen. Demnach enthält auch der reine menschliche Pankreassaft keine Nuclease.

Lipase.

Die Fähigkeit, Fette in Glycerin und Fettsäure zu zerlegen, besitzt der Pankreassaft bereits bei seinem Austritt aus dem Ductus Wirsungianus; trifft er dann mit der Galle im Darm zusammen, so ist seine lipolytische Fähigkeit um ein Vielfaches seines ursprünglichen Wertes gesteigert. Die aktivierende Eigenschaft der Galle beruht, wie aus den Arbeiten von Fürth und Schütz[1]), sowohl wie von Magnus[2]) hervorgeht, auf den in der Galle enthaltenen gallensauren Salzen. Diese von den genannten Autoren teils am Pankreasextrakt, teils am Hundepankreassaft gemachten Beobachtungen habe ich nun am menschlichen Pankreassaft nachgeprüft und konnte feststellen, daß auch die in ihm enthaltene Lipase durch gallensaure Salze ganz erheblich aktiviert wird. Als Beleg führe ich ein paar Beispiele mit Natrium taurocholicum an.

Versuch	3 ccm Pankreassaft + 2 ccm H_2O + 10 ccm Olivenöl-emulsion verbrauchten nach 24stündigem Aufenthalt bei 38°	3 ccm Pankreassaft + 2 ccm 1%ige Natriumtaurocholatlösung + 10 ccm Olivenölemuls. verbrauchten nach 24 Std. bei 38°	Differenz zugunsten des Natrium taurocholicum
1	5,0 ccm $^n/_{10}$-NaOH	11,8 ccm $^n/_{10}$-NaOH	+ 6,8 ccm $^n/_{10}$-NaOH
2	6,3 „ „	13,5 „ „	+ 7,2 „ „
3	4,2 „ „	12,1 „ „	+ 7,9 „ „
4	5,4 „ „	14,2 „ „	+ 8,8 „ „

Wir sehen also in allen vier Versuchen ein gewaltiges Ansteigen der lipolytischen Kraft des menschlichen Pankreassaftes in Gegenwart von taurocholsaurem Natrium. Ähnliche Wirkungen wurden erzielt bei Verwendung von glykocholsaurem Natrium.

[1]) v. Fürth und Schütz, Centralbl f. Physiol. 20, 47, 1906 und Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 9, 28, 1907.

[2]) Magnus, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, 376, 1906.

Nicht so regelmäßig gelang die Aktivierung der Lipase im menschlichen Pankreassaft mit Mangansulfat, von dem Magnus angibt, daß es, in geringen Quantitäten zugesetzt, ebenfalls die Wirkung der Pankreaslipase beträchtlich steigert. Hier fielen manche Versuche gänzlich negativ, manche wiederum schwach positiv aus. Worauf diese Schwankungen im Resultat zurückzuführen sind, vermochte ich nicht festzustellen; möglich, daß hier Konzentrationsverhältnisse eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Sodann machte ich die Beobachtung, daß durch Zusatz von Leberpreßsaft die Lipase ebenfalls, wenn auch nur in mäßigem Grade aktiviert wird. Da die Leber selber lipolytische Eigenschaften besitzt [Umber und Brugsch[1])], wurde außer mit dem Pankreassaft auch mit dem Leberpreßsaft allein je ein Kontrollversuch angestellt. Ich beschränke mich darauf, nur vier Versuche mitzuteilen.

Versuch	3 ccm Pankreassaft + 10 ccm neutr. Ölemuls. + 2 ccm Leberpreßsaft verbrauchten nach 24 Std. bei 38°	3 ccm Pankreassaft + 10 ccm neutr. Ölemuls. + 2 ccm physiol. Kochsalzlös. verbrauchten nach 24 Std. bei 38°	2 ccm Leberpreßsaft + 10 ccm neutr. Ölemuls. verbraucht. nach 24 Std. bei 38°	Differenz
1	5,1 ccm $^n/_{10}$ NaOH	3,1 ccm $^n/_{10}$ NaOH	0,6 ccm $^n/_{10}$-NaOH	1,4 ccm $^n/_{10}$-NaOH
2	5,9 „ „	4,6 „ „	0,55 „ „	0,65 „ „
3	6,4 „ „	4,2 „ „	0,65 „ „	1,65 „ „
4	7.4 „ „	6,4 „ „	0,60 „ „	1,4 „ „

Die Aktivierung der Lipase durch Leberpreßsaft ist im Vergleich zur Wirkung der gallensauren Salze nur eine geringe, doch macht sie sich deutlich bemerkbar. Ob auch die Preßsäfte anderer Organe die Pankreaslipase zu aktivieren vermögen, darüber hat Herr Dr. Minami Untersuchungen angestellt (siehe diese Zeitschr. 39, 392).

Die bisher allgemein anerkannte Fähigkeit der Pankreaslipase, Lecithin in der gleichen Weise zu verseifen wie neutrale Fette, wird neuerdings von Kalaboukoff und Terroine[2]) be-

---

[1]) Umber und Brugsch, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 56, 164, 1906.

[2]) Kalaboukoff und Terroine, Compt. rend. Soc. Biol. 63, 664, 1907.

stritten. Doch mit Unrecht. Denn der Pankreassaft vom Menschen sowohl wie vom Hunde ist, wie ich mich in zahlreichen Versuchen überzeugt habe, imstande, aus Lecithin Fettsäuren in beträchtlichem Maße abzuspalten. Besonders interessant erscheint mir die Beobachtung, daß menschlicher Pankreassaft, der nunmehr über drei Jahre unter Toluol im Eisschrank gestanden hat, die Fähigkeit, Lecithin zu spalten, immer noch in mäßigem Grade besitzt, während er die Eigenschaft, Monobutyrin zu zerlegen, schon sehr lange eingebüßt hat. Das scheint darauf hinzuweisen, daß neben einer Monobutyrase im menschlichen Pankreassaft eine Lecithinase existiert, die von jener in gewissem Grade unabhängig sein dürfte.

Im Anschluß hieran sei nur kurz der Tatsache Erwähnung getan, daß der Saft, der früher deutliche hämolytische Eigenschaften besaß, diese im Laufe der Zeit vollkommen eingebüßt hat. Weder Blutkörperchen vom Hunde noch vom Kaninchen noch von der Ziege vermag er jetzt zu lösen, und es gelingt auch nicht, durch entsprechenden Zusatz von Lecithin einen hämolytischen Effekt mit ihm zu erzielen. Wie dieses Faktum zu deuten ist, wo doch der Saft noch proteolytische und in geringem Maße lipolytische Eigenschaften besitzt, ist schwer zu sagen. Am ehesten noch wird es verständlich, wenn man annimmt, daß das im Pankreassaft enthaltene Hämolysin nichts mit jenen Fermenten gemeinsam hat, sondern ein vollkommen selbständiger Faktor ist (s. meine Arbeit, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 28).

Gleichzeitig habe ich auch die Giftwirkung dieses Saftes an Ratten und Meerschweinchen kontrolliert. In frischem Zustand löste er außerordentlich starke toxische Erscheinungen aus, entsprechend den Befunden von von Bergmann[1]) und von Friedemann[2]); 0,5 bis 1,0 ccm, subcutan verabfolgt, führte in wenigen Stunden den Tod der Tiere unter heftigen Krampferscheinungen herbei. Diese intensive Giftwirkung hat der Saft im Laufe der Zeit vollkommen eingebüßt; selbst 10 mal so starke Dosen sind nicht imstande, die Tiere zu töten.

---

[1]) v. Bergmann, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 3, 401, 1906.

[2]) Friedemann, Deutsche med. Wochenschr. 33, 585, 1907.

Diastase.

Auch das diastatische Ferment findet sich ebenso wie das lipolytische bei seinem Austritt aus der Drüse in den Darm in fast vollkommen aktivem Zustand und wird gleichfalls beim Zusammentreffen mit Darmsaft und mit Galle in seiner Wirkung erheblich verstärkt. Nach früheren von mir angestellten Versuchen ist der Aktivator der Galle kochbeständig und alkohollöslich. Es lag nahe, daran zu denken, daß ähnlich wie bei der Lipase auch bei der Diastase die Gallensäuren die Aktivierung bewirkten; ich habe indes niemals mit taurocholsaurem Natrium eine Verstärkung der Diastasewirkung beobachten können, sondern bei starken Konzentrationen stets eine Hemmung, bei mittleren oder schwachen gar keine Beeinflussung gesehen. Buglia[1]) dagegen gibt neuerdings an, sowohl mit Natrium taurocholicum wie mit Natrium glykocholicum eine Aktivierung erzielt zu haben. Dieser Widerspruch bedarf somit noch weiterer Aufklärung (s. nachfolgende Arbeit von D. Minami, Bd. 39, S. 339).

Über die Mengenverhältnisse der Diastase im reinen menschlichen Pankreassaft existieren bisher noch keine genauen Angaben. Ich habe deshalb in allen mir zur Verfügung gestellten Portionen die Diastase mittels der von mir angegebenen Methode quantitativ bestimmt. Die Werte schwankten bei einer Versuchsdauer von 1 Stunde zwischen $D^{38°}_{1h} = 1250$ und 2500, bei einer Versuchsdauer von 24 Stunden zwischen $D^{38°}_{24h} = 20000$ und 40000. Die Zahlen stimmen ungefähr mit denen für den reinen Hundpankreassaft überein, doch scheint der Pankreassaft des Menschen im Durchschnitt mehr Diastase zu enthalten als der des Hundes.

Mydriatische Wirkung des menschlichen Pankreassaftes.

Die Beobachtung von Pick und Glaeßner[2]), daß der Pankreassaft des Hundes pupillenerweiternde Eigenschaften besitzt, trifft auch für den menschlichen Pankreassaft zu. Doch

---

[1]) Buglia, diese Zeitschr. 25, 239, 1910.

[2]) Pick und Glaeßner, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 6, 313, 1909.

ergaben sich für ihn sonst im wesentlichen andere Resultate. Einmal begegnete ich, indem ich mich der Ehrmannschen Pupillenreaktion bediente, in der Mehrzahl der Fälle nur geringen Mengen dieser Substanz; nur in zwei Fällen beobachtete ich eine sehr starke (maximale) Pupillenerweiterung, in vielen anderen Fällen fiel die Probe gänzlich negativ aus. Sodann zeigte sich in der Absonderung der pupillenerweiternden Substanz eine große Regellosigkeit; bald fiel nach Kohlenhydrat- bald nach Fleischnahrung die Reaktion positiv aus, bald war sie in beiden Fällen negativ. Beim Hunde hatten Pick und Glaeßner beobachtet, daß fast ausschließlich der nach Fleischnahrung sezernierte Saft pupillenerweiternde Eigenschaft zeigte, und hatten daraus den Schluß gezogen, daß zwischen pupillenerweiternder Substanz und Eiweißspaltprodukten der Nahrung eine Beziehung bestehen müsse. Auf Grund meiner Erfahrungen mit menschlichem Pankreassaft kann ich eine solche Relation für den Menschen wenigstens nicht anerkennen. Ich möchte überhaupt bezweifeln, daß die pupillenerweiternde Eigenschaft des Pankreassaftes zurückzuführen ist auf die Gegenwart von Adrenalin. Denn außer der Pupillenreaktion haben wir bisher noch keinen Beweis für die Indentität dieser Substanz mit Adrenalin. Die Pupillenreaktion allein aber beweist noch gar nichts; wissen wir doch, daß noch ganz andere Substanzen wie Ammoniak usw. die Froschpupille erweitern können. Andererseits spricht folgende neuerdings von mir gemachte Beobachtung direkt dagegen. Bekanntlich wird Adrenalin durch Pankreasextrakt resp. -saft im Brutschrank rasch zerstört. Bringt man aber Pankreassaft, der eine starke Pupillenreaktion gibt, auf längere Zeit in den Brutschrank, so beobachtet man noch nach 8 Tagen, daß der Saft imstande ist, die Froschpupille zu erweitern. Die Substanz wäre aber längst vernichtet, wenn es sich um Adrenalin handelte. Denn wenn man andererseits Adrenalin zu Pankreassaft, der keine Pupillenreaktion gibt, zusetzt, so genügt schon ein ganz kurzer Aufenthalt im Brutschrank, um es völlig zu zerstören.

Die Zersetzung des Adrenalins durch Pankreassaft geht mit einer Verfärbung der Lösung einher, und zwar tritt zunächst eine hellrosa Färbung auf, dann eine hellbraune, die nach 24 Stunden in einen noch dunkleren Farbenton übergeht.

Dieses Farbenspiel erinnert an die Wirkung des adrenalasehaltigen Extraktes von Russula delica auf adrenalinhaltige Lösungen. Ob es sich in dem vorliegenden Falle aber tatsächlich um die Wirkung einer Adrenalase handelt, bleibt noch zu entscheiden. Eine fermentative Wirkung des Pankreassaftes scheint hier jedenfalls vorzuliegen; denn vorher erhitzter Pankreassaft besitzt nicht mehr die Fähigkeit, Adrenalin in der Weise zu zerstören. — Auch die Beobachtung von Pick und Glaeßner, daß Hunde mit Pankreasfisteln Nebennieren besitzen, die kein Adrenalin mehr enthalten, bei denen vielmehr das chromaffine Gewebe vollkommen atrophiert ist, habe ich in verschiedenen Fällen nicht bestätigen können (s. meine diesbezügliche Arbeit Charité-Annalen 35, 1911 und D. Minami, diese Zeitschrift 39, 381).

Über die Zusammensetzung des menschlichen Pankreassekretes.

Das aus der Fistel fließende wasserklare Sekret hatte ein spezifisches Gewicht von 1007,13 bis 1005,99, ebenso schwankte die Gefrierpunktserniedrigung zwischen $\Delta = -0{,}42^{\circ}$ und $-0{,}49^{\circ}$; eine Beziehung zur Fermentkonzentration war nicht festzustellen. — Die Reaktion wurde ermittelt durch Titration sowohl unter Verwendung von Lackmuspapier wie von Dimethylamidoazobenzol als Indicator. Je nachdem man den ersten oder zweiten Indicator anwandte, war der Verbrauch an $^{n}/_{10}$-Säure kleiner oder größer; meist ergab sich ein Unterschied von 0,1 bis 0,15 ccm $^{n}/_{10}$-HCl pro Kubikzentimeter Saft. Im übrigen schwankten die Alkalescenzmengen der einzelnen Saftportionen bei Verwendung von Lackmuspapier als Indicator zwischen 0,8 und 1,3 ccm $^{n}/_{10}$-HCl pro 1 ccm Pankreassaft, bei Verwendung von Dimethylamidoazobenzol zwischen 0,9 und 1,45 ccm $^{n}/_{10}$-HCl. Meist nahm beim Ansteigen der Sekretion auch die Alkalescenz des Saftes zu. Nach mehrjährigem Stehen hatte der Saft an Alkalescenz erheblich abgenommen; dieselbe Portion beispielsweise, deren Alkaligehalt früher 1,1 ccm $^{n}/_{10}$-HCl pro 1 ccm entsprach, wurde nach Verlauf von $2^{3}/_{4}$ Jahren schon durch 0,75 ccm $^{n}/_{10}$-HCl neutralisiert. Diese Abnahme der Alkalescenz ist aller Wahrscheinlichkeit nach darauf zu-

rückzuführen, daß im Laufe der Zeit infolge der bereits oben erwähnten proteolytischen Vorgänge im Saft wieder Eiweißspaltprodukte in Freiheit gesetzt wurden und diese das Alkali teilweise gebunden hatten.

Um das Verhalten des menschlichen Pankreassaftes gegen Erwärmen und gegen Fällungsmittel zu untersuchen, wurden nach dem Vorgange von Schumm[1]) 50 ccm Saft mit Essigsäure genau neutralisiert und unter ständigem Umrühren langsam erwärmt. Bei 47° stellte sich die erste Trübung ein, die bei 55° recht beträchtlich wurde. Es wurde filtriert und das Filtrat weiter vorsichtig erhitzt; bei 57° wieder Trübung, bei 59° flockiger Niederschlag. Nach abermaligem Filtrieren und weiterem Erwärmen Trübung bei 60°, flockige Ausscheidung bei 72°, wiederum Filtrieren und weiteres Erhitzen bis auf 100° bewirkten nur leichte Opalescenz; erst bei schwachem Ansäuern mit Essigsäure trat ein flockiger Niederschlag auf. In einer besonderen, vorher nicht erwärmten Portion wurde mit Schwefelsäure auf die Gegenwart des von Wechsler[2]) aus Hundepankreassaft isolierten Eiweißkörper geprüft; es trat auch hier auf Zusatz von Schwefelsäure eine Fällung auf, während die Kohlensäure unter starkem Schäumen entwich. Beim Versetzen des Saftes mit dem gleichen Volumen kalt gesättigter Ammonsulfatlösung entstand eine erhebliche flockige Ausscheidung; sie wurde abfiltriert, mit kaltgesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen, in Wasser gelöst und erhitzt. Dabei bildet sich ein beträchtlicher Niederschlag, den man als aus Globulin bestehend auffassen muß. Und ebenso trat im Filtrat beim Erhitzen ein Niederschlag auf, der somit als Albumin zu betrachten ist. Albumosen und Peptone waren ebenfalls in dem Sekret nachweisbar· Die quantitative Analyse des Saftes ergab Werte, die mit den von anderen Autoren ermittelten sich in guter Übereinstimmung befinden. Zum Vergleich führe ich in folgender Tabelle neben den von mir ermittelten Zahlen die von Schumm, Glaeßner, Ellinger und Cohn[3]), mit an.

---

[1]) Schumm, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, 292, 1902.
[2]) E. Wechsler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 66, 284, 1910.
[3]) Ellinger und Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45, 28, 1905.

In 100 Teilen Sekret wurden gefunden von

	Schumm	Glaeßner	Ellinger u. Cohn	Wohlgemuth
Wasser	98,455	98,723	98,8618	98,6981
Trockenrückstand	1,5449	1,2708	1,1382	1,3019
Koagulables Eiweiß . . .	0,099	0,1744	—	0,0932
Stickstoff . . .	0,0804	0,0983	0,048	0,0813
Alkohollösliche Substanz . .	0,5611	0,508	—	0,523
Spez. Gewicht .	1009,8	1007,48	1008	1007,13

Die Aschenanalyse ergab folgende Werte:

$K = 1{,}10\,\%$ $\quad SO_3 = 2{,}05\,\%$

$Na = 33{,}65\,\%$ $\quad P_2O_5 = 1{,}85\,\%$

$Cl = 50{,}75\,\%$ $\quad SO_2 = 0{,}34\,\%$

Außerdem enthielt die Asche Spuren von Calcium, Magnesium und Eisen, ferner Kieselsäure. Der Kohlensäuregehalt des Saftes betrug 0,11 %.

Zur Kenntnis der Takadiastase.

Von

J. Wohlgemuth.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 31. Januar 1912.)

Die Takadiastase ist ein Produkt, das aus der den japanischen Reiswein liefernden Kojihefe gewonnen wird. Die Kojihefe entsteht durch Einwirken des Schimmelpilzes Aspergillus Oryzae auf gequollenen Reis. Sie enthält eine Reihe von Fermenten, von denen in erster Reihe das amylolytische schon mehrfach Gegenstand eingehender Untersuchung war. Ich nenne nur die Arbeiten von Atkinson[1]), von Kellner, Mori und Nagaoka[2]), von Stone und Wright[3]), von Saito[4]), von Takamine[5]). Aus ihnen geht hervor, daß die Kojihefe ein weit stärkeres diastatisches Vermögen besitzt als die Malzdiastase, daß sie die Fähigkeit hat, Dextrin zu Maltose und weiter zu Traubenzucker abzubauen, und daß ihr auch invertierende Eigenschaften zukommen. Ferner ist ihr Verhalten gegen Alkalien, Säuren und neutrale Salze vielfach untersucht worden, doch sind die Resultate in manchen Punkten widersprechend. So behauptet Leo[6]), daß die Takadiastase gegen Salzsäure keineswegs so empfindlich ist wie die Speicheldiastase, während nach Strauß und Stargard[7]) ihre Widerstandsfähigkeit Säuren gegenüber um nichts größer ist als die der Speicheldiastase. — Von anderen in der Kojihefe enthaltenen Fermenten ist wenig bekannt. Wir wissen nur noch, daß sie ein eiweißspaltendes Ferment besitzt und daß sie imstande ist, Milch zur Gerinnung zu bringen.

Das Zusammentreffen von labender, proteolytischer und diastatischer Wirkung in der Takadiastase legte die Vermutung

---

[1]) Atkinson, Transact. of the chem. soc. London 1881.
[2]) Kellner, Mori u. Nagaoka, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 297, 1890.
[3]) Stone und Wright, Journ. Amer. chem. Soc. 20, 637, 1898.
[4]) Saito, Centralbl. f. Bakt. (2) 17, Heft 1—7, 1906.
[5]) Takamine, Journ. Soc. chem. Ind. 17, 118, 1898; Chem. Zentralbl. 1, 993. 1898.
[6]) Leo, Therap. Monatsh. 10, 635, 1896.
[7]) Strauß und Stargard, Therap. Monatsh. 12, 65, 1898.

nahe, daß noch andere als die bisher bekannt gewordenen Fermente in ihr vorhanden sein könnten. Teils um diesen Gedanken weiter zu verfolgen, teils um die noch strittigen Punkte, auf die ich oben teilweise hingewiesen habe, klarzustellen, habe ich mich eingehend mit dem Studium der Takadiastase beschäftigt und möchte in folgendem darüber berichten.

I. Amylolytische Wirkung.

Soweit es sich um sichergestellte Tatsachen handelt, sei auf die eingangs zitierten Arbeiten verwiesen. Bezüglich des Verhaltens der Takadiastase den Säuren, speziell der Salzsäure gegenüber gehen, wie oben auseinandergesetzt, die Meinungen noch auseinander. Zur definitiven Entscheidung dieser Frage bediente ich mich der von mir angegebenen Methode der Diastasebestimmung. Mit ihrer Hilfe konnte ich im Gegensatz zu Strauß und Stargard und in Übereinstimmung mit Leo feststellen, daß die in der Takadiastase enthaltene Amylase bei weitem nicht so empfindlich ist wie die Speicheldiastase. Denn während die Speicheldiastase, wie ich schon früher festgestellt habe, bereits bei einem Zusatz von 0,5 ccm $^{n}/_{800}$-HCl in ihrer Wirkung gehemmt, resp. geschädigt wird, blieb bei der Takadiastase noch 1 ccm $^{n}/_{500}$-HCl ohne irgendwelchen Einfluß; bei Zusatz von 0,5 ccm $^{n}/_{100}$-HCl wurde die Wirkung der Takadiastase sogar begünstigt, und erst bei Gegenwart von 0,5 ccm $^{n}/_{10}$-HCl trat eine deutliche Hemmung zutage. Als Beleg führe ich je eine Versuchsreihe an.

Tabelle I.

Takadiastase-lösung	+ 0,5 ccm H_2O	+ 0,5 ccm $^{n}/_{1000}$-HCl	+ 0,5 ccm $^{n}/_{100}$-HCl	+ 0,5 ccm $^{n}/_{10}$-HCl
0,5	+	+	+	—
0,32	+	+	+	—
0,2	+	+	+	—
0,125	+	+	+	—
0,08	+	+	+	—
0,05	limes	limes	+	—
0,032	—	—	limes	—
$D_{1^h}^{38^0}$ =	62,5	62,5	100	—

In dem gleichen Sinne fielen auch die Versuche aus, die darauf abzielten, festzustellen, wieviel von der Takadiastase im Vergleich zum Speichel bei einem Aufenthalt in saurer Lösung tatsächlich zerstört wird. Da vorher ermittelt war, daß $^{n}/_{100}$-HCl

ohne hemmenden Einfluß auf die Takadiastase ist, verwandte ich zu diesem Versuch $^n/_{10}$-HCl. Es zeigte sich nun, daß, wenn $^n/_{10}$-HCl 5 Minuten lang bei Zimmertemperatur (17°) auf Takadiastaselösung einwirkte, die Amylase eine deutliche, aber nicht erhebliche Abschwächung erfahren hatte. Nach 10 Minuten langem Einwirken war der Wert der gleiche, und erst nach 20 Minuten zeigte er wiederum eine geringe Abnahme. Hierfür ein Beispiel.

Tabelle II.

3 Reagensgläser werden mit je 2 ccm einer 2%igen Takadiastaselösung beschickt, zu jeder Portion 1 ccm $^n/_{10}$-HCl zugesetzt und bei Zimmertemperatur (17°) stehen gelassen. Nach Verlauf von 5 Minuten wird Portion I mit 1 ccm $^n/_{10}$-NaOH neutralisiert, nach 10 Minuten Portion II und nach 20 Minuten Portion III. Darnach werden sämtliche 3 Portionen auf ihren Amylasegehalt in der üblichen Weise geprüft. Zur Kontrolle wurde die entsprechende, bei der Neutralisation in jeder Portion gebildete Kochsalzmenge zugesetzt.

Takadiastaselösung	Kontrolle	Portion I (5′)	Portion II (10′)	Portion III (20′)
0,5	+	+	+	+
0,32	+	+	+	limes
0,2	+	limes	limes	—
0,125	+	—	—	—
0,08	limes	—	—	—
0,05	—	—	—	—
$D_{1^h}^{39°}$ =	40	15,6	15,6	10

Im Gegensatz zur Takadiastase genügt beim Speichel schon ein nur wenige Sekunden dauerndes Zusammensein mit $^n/_{10}$-Salzsäure, um ihn seiner diastatischen Kraft vollkommen zu berauben. Ja sogar $^n/_{100}$-Salzsäure ruft bereits nach 5 Minuten eine so starke Schädigung hervor, daß der ursprüngliche Diastasewert auf den 10. Teil und nach einem weiteren Verlauf von abermals 5 Minuten sogar auf den 50. Teil reduziert ist[1]).

Den anderen anorganischen Säuren gegenüber verhielt sich die Takadiastase ganz ähnlich wie der Salzsäure gegenüber. Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure hemmten sämtlich in einer Konzentration von $^1/_{10}$n die Wirkung vollkommen, Schwefelsäure und Salpetersäure begünstigten die Wirkung etwas bei $^1/_{100}$n und waren ohne Einfluß in einer Konzentration von $^1/_{1000}$n. Phosphorsäure war dagegen sowohl bei $^1/_{100}$n wie

[1]) Diese Zeitschr. 9, 37, Versuch 16.

$^1/_{1000}$ n ohne jeden Einfluß auf den Ablauf der Reaktion. Hierfür wieder ein Beispiel.

Tabelle III.

Takadiastaselösung	Kontrolle 0,5 ccm H_2O	Schwefelsäure 0,5 ccm			Salpetersäure 0,5 ccm			Phosphorsäure 0,5 ccm		
		$^n/_{1000}$	$^n/_{100}$	$^n/_{10}$	$^n/_{1000}$	$^n/_{100}$	$^n/_{10}$	$^n/_{1000}$	$^n/_{100}$	$^n/_{10}$
0,5	+	+	+	–	+	+	–	+	+	–
0,32	+	+	+	–	+	+	–	+	+	–
0,2	+	+	+	–	+	+	–	+	+	–
0,125	+	+	+	–	+	+	–	+	+	–
0,08	+	+	+	–	+	+	–	+	+	–
0,05	limes	limes	+	–	limes	+	–	limes	limes	–
0,032	–	–	limes	–	–	limes	–	–	–	–
$D_{1h}^{39^\circ}$ =	62,5	62,5	100	–	62,5	100	–	62,5	62,5	–

Was die **organischen Säuren** anbetrifft, so ergab sich zunächst für die Oxalsäure, daß sie in einer Konzentration von $^1/_{10}$ n zwar auch die Diastasewirkung hemmt, aber bei weitem nicht in dem Maße wie die anorganischen Säuren, und in einer Konzentration von $^1/_{100}$ n und $^1/_{1000}$ n ohne jeden Einfluß ist. — Ganz anders dagegen die Essigsäure. Diese hemmt nicht nur nicht die Takadiastase in einer Konzentration von $^1/_{10}$ n, sondern fördert im Gegenteil ihre Wirkung ganz beträchtlich. Auch noch bei einer Konzentration von $^1/_{100}$ n konnte eine deutliche Steigerung der diastatischen Kraft beobachtet werden. — Milchsäure zeigte ein ähnliches Verhalten wie die Essigsäure insofern, als auch sie imstande ist, in einer Konzentration von $^1/_{100}$ n die Takadiastase beträchtlich zu fördern; dagegen hemmt sie bereits etwas bei einer Konzentration von $^1/_{10}$ n. Hierfür wiederum ein Beispiel.

Tabelle IV.

Takadiastaselösung	Kontrolle 0,5 ccm H_2O	Oxalsäure 0,5 ccm			Essigsäure 0,5 ccm			Milchsäure 0,5 ccm		
		$^n/_{1000}$	$^n/_{100}$	$^n/_{10}$	$^n/_{1000}$	$^n/_{100}$	$^n/_{10}$	$^n/_{1000}$	$^n/_{100}$	$^n/_{10}$
0,32	+	+	+	limes	+	+	+	+	+	+
0,2	+	+	+	–	+	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	–	+	+	+	+	+	+
0,08	+	+	+	–	+	+	+	+	+	limes
0,05	limes	limes	limes	–	limes	+	+	limes	+	–
0,032	–	–	–	–	–	+	+	–	+	–
0,02	–	–	–	–	–	limes	+	–	limes	–
0,0125	–	–	–	–	–	–	limes	–	–	–
$D_{1h}^{40^\circ}$ =	62,5	62,5	62,5	<15,6	62,5	156	250	62,5	156	40

Alkalien gegenüber verhält sich die Takadiastase ähnlich wie die Speicheldiastase; doch ist auch in diesem Falle die Empfindlichkeit der Takadiastase lange nicht so groß wie die der Speicheldiastase. Geprüft wurden Natronlauge, Natriumcarbonat und Ammoniak. Alle drei Alkalien hemmen die Wirkung stark bei einer Konzentration von $^1/_{10}$ n, in geringem Maße bei einer Konzentration von $^1/_{100}$ n und sind ohne Einfluß bei einer Konzentration von $^1/_{1000}$ n. Am stärksten hemmt Natronlauge, dann folgt Ammoniak und dann Natriumcarbonat. Hierfür ein Beispiel.

Tabelle V.

Takadiastaselösung	Kontrolle 0,5 ccm H_2O	Natronlauge 0,5 ccm			Natriumcarbonat 0,5 ccm			Ammoniak 0,5 ccm		
		$^n/_{1000}$	$^n/_{100}$	$^n/_{10}$	$^n/_{1000}$	$^n/_{100}$	$^n/_{10}$	$^n/_{1000}$	$^n/_{100}$	$^n/_{10}$
0,5	+	+	+	−	+	+	−	+	+	−
0,32	+	+	+	−	+	+	−	+	+	−
0,2	+	+	limes	−	+	+	−	+	+	−
0,125	+	+	−	−	+	+	−	+	limes	−
0,08	+	+	−	−	+	limes	−	+	−	−
0,05	limes	limes	−	−	limes	−	−	limes	−	−
$D_{1h}^{40^\circ}$ =	62,5	62,5	15,6	−	62,5	40	−	62,5	25	−

Bezüglich des Verhaltens der Neutralsalze ergab sich im Gegensatz zu den von Saito ermittelten Tatsachen, daß die Salze der Halogenreihe, also NaCl, NaBr, NaJ, NaF, sämtlich die Amylase der Takadiastase fördern, und zwar ist keines in seiner Wirkung dem anderen überlegen. Sie vermögen indes erst bei einer Konzentration von $^1/_{10}$ n aktivierend zu wirken, bei $^n/_{1000}$ und $^n/_{100}$ sind sie ohne jeden Effekt; in ganz starker Konzentration hemmen sie. Also auch hier ein deutlicher Unterschied gegenüber der Speicheldiastase, die, wie ich früher gezeigt habe, schon von ganz geringen Mengen eines Halogensalzes, beispielsweise des Kochsalzes, aktiviert wird, und auf die Fluornatrium nicht fördernd, sondern im Gegenteil stark hemmend wirkt[1]). — Entsprechend der fördernden Wirkung des Kochsalzes begünstigen auch Ammoniumchlorid, Calciumchlorid, Bariumchlorid und Magnesiumchlorid die Amylase der Takadiastase, die beiden letztgenannten stärker als die beiden erstgenannten. — Von anderen neutralen Salzen wurden untersucht Natriumnitrat,

[1]) Diese Zeitschr. 9, 36, Versuch 12.

Natriumnitrit, Natriumsulfat und Dinatriumphosphat. Während die drei ersten in einer Konzentration von $^1/_{10}$ n stark fördernd wirkten — Natriumsulfat noch stärker als Natriumnitrat und -nitrit — war Dinatriumphosphat in jeder Konzentration wirkungslos.

Die den organischen Säuren entsprechenden Neutralsalze, wie Ammonoxalat, Natriumacetat, Ammonlactat, wirkten in einer Konzentration von $^1/_{10}$ n sämtlich begünstigend auf die Takadiastase; am schwächsten von ihnen erwies sich das Ammonlactat.

Endlich sei noch kurz das Ergebnis der quantitativen Amylasebestimmung in der Takadiastase mitgeteilt. Von dem im Handel befindlichen Präparat stellte ich mir verschiedentlich eine 2%ige wässerige Lösung her und bestimmte ihren Amylasegehalt mit der von mir angegebenen Methode. Die Werte schwankten zwischen $D_{24^h}^{38^\circ} = 1000$ und 1562. Im Vergleich zum Speichel würde, wenn wir den in Versuch 2[1]) für die Speicheldiastase gefundenen Wert $D_{24^h}^{38^\circ} = 3120$ unserer Betrachtung zugrunde legten, das heißen, daß eine 2%ige Takadiastaselösung bezüglich ihrer amylolytischen Wirkung halb so stark ist wie menschlicher Speichel, oder mit anderen Worten 1 g Takadiastase enthält die gleiche Menge Amylase wie 25 ccm menschlicher Speichel. — Mit menschlichem oder Hundepankreassaft verglichen bleibt die Takadiastase weit hinter ihnen zurück. — Ein mir neuerdings von Herrn Dr. Takamine freundlichst übersandtes Präparat erwies sich aber als erheblich wirksamer. Hier ergab sich für eine 1%ige wässerige Lösung der enorme Wert $D_{24^h}^{38^\circ} = 62500$. Vergleicht man diesen Wert mit dem entsprechenden vom menschlichen Pankreassaft oder Hundepankreassaft ($D_{24^h}^{38^\circ} = 20000$ bis 40000), so ergibt sich, daß 1 g dieses neuen Präparates ungefähr die doppelte Menge an Diastase enthält wie 100 ccm menschlicher Pankreassaft.

II. Die proteolytischen Eigenschaften.

Daß der Aspergillus Oryzae auch proteolytische Eigenschaften besitzt, war bereits eingangs erwähnt worden. Von diesen Eigenschaften sind, soweit ich aus der Literatur ersehen konnte, bisher nur eine tryptische und eine labende festgestellt worden. Es war aber sehr wahrscheinlich, daß er noch andere

[1]) Diese Zeitschr. 9, 31.

proteolytische Fähigkeiten besitzt, die beispielsweise gegen einfachere eiweißartige Komplexe, wie Albumosen und Peptone, sowie gegen Peptide gerichtet sind. Bevor ich über meine diesbezüglichen Erfahrungen berichte, möchte ich einige ganz kurze Ergänzungen, die tryptische und labende Wirkung betreffend, vorausschicken.

a) Die tryptische Wirkung.

Das wässerige Extrakt der Takadiastase hat die Fähigkeit, sowohl bei neutraler und schwach alkalischer Reaktion wie bei schwach saurer in Gegenwart freier H-Ionen wirksam zu sein. Doch ist die Wirkung bei neutraler, resp. schwach alkalischer Reaktion weit intensiver als bei schwach saurer. Um diese quantitativ zu messen, bediente ich mich der Caseinmethode von Fuld-Groß. Mehrfach ausgeführte Untersuchungen mit verschieden konzentrierten Takadiastaselösungen ergaben stets gleichsinnige Resultate. Als Beleg führe ich aus den umfangreichen Protokollen je einen Versuch mit einer 1, 2 und 5%igen Lösung an.

Tabelle VI.

Fermentmenge	1%ige Lösung	2%ige Lösung	5%ige Lösung
0,0625	+	+	+
0,032	+	+	+
0,016	+	+	+
0,008	+	+	+
0,004	—	+	+
0,002	—	—	+
0,001	—	—	—

Hiernach würde sich für eine 1%ige Lösung als Trypsinwert ergeben: T = 250. Vergleichen wir diesen Wert mit dem Trypsinwert von reinem menschlichen Pankreassaft (T = 250 bis 500) oder von reinem Hundepankreassaft (T = 250), so ergibt sich, daß die tryptische Wirkung einer 1%igen Takadiastaselösung der des reinen Pankreassaftes fast gleichkommt, d. h. daß 1 g Takadiastase etwa die gleiche Menge Trypsin enthält wie 100 ccm reiner Pankreassaft, sei er vom Menschen oder vom Hunde. — Das mir neuerdings von Herrn Dr. Takamine übersandte Präparat erwies sich als noch wirksamer; hier ergab sich für eine 1%ige Lösung der Wert T = 500,

das würde also besagen, daß 1 g des neuen Präparates dieselbe tryptische Kraft besitzt wie 200 ccm reiner Pankreassaft.

Die hier mitgeteilten Werte sind sämtlich bei neutraler Reaktion gewonnen. Bei schwach saurer Reaktion ist die Wirkung eine weit geringere. Mit der Fuldschen Edestinmethode gemessen, ergab sich, daß allerdings noch 0,25 ccm einer 5%igen wässerigen Takadiastaselösung imstande sind, 2 ccm einer 1‰igen Edestinlösung innerhalb einer halben Stunde bei Zimmertemperatur glatt zu verdauen. Demnach enthält die wässerige Lösung der Takadiastase wahrscheinlich ein dem Pepsin ähnliches Ferment. — Dieses Vorkommen von peptischer Wirkung neben stark tryptischer ist recht bemerkenswert und dürfte sich nicht so bald in der Natur wiederfinden. Ob es sich hier nun handelt um den Ausdruck ein und desselben Fermentes, d. h. ob wir es in dem vorliegenden Falle mit einem Ferment zu tun haben, das sowohl bei alkalischer wie bei salzsaurer Reaktion wirksam ist, oder ob in der Takadiastase ein Gemisch von Trypsin und Pepsin vorliegt, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Trypsin wird bekanntlich durch Serum in seiner Wirkung gehemmt. Es war nun von Interesse festzustellen, ob auch das proteolytische Ferment der Takadiastase in dem nämlichen Sinne beeinflußt wird. Ich prüfte daraufhin Serum vom Pferd, vom Hund und vom Kaninchen. Alle drei hemmten in einer Konzentration von 1:10 ganz beträchtlich die Takadiastase, am stärksten das Pferdeserum, dann das Serum vom Hund und am schwächsten das vom Kaninchen. Als Beleg führe ich je eine Versuchsreihe an.

Tabelle VII.

1%ige Takadiastaselösung	Kontrolle + 1 ccm 0,85% NaCl	Pferdeserum 1:10 + 1,0 ccm	Hundeserum 1:10 + 1,0 ccm	Kaninchenserum 1:10 + 1,0 ccm
1,0	+	+	+	+
0,5	+	—	+	+
0,25	+	—	+	+
0,125	+	—	—	+
0,062	+	—	—	—
0,032	+	—	—	—
0,016	+	—	—	—
0,008	+	—	—	—
0,004	—	—	—	—

b) Die labende Wirkung.

Bei den stark proteolytischen Eigenschaften der Takadiastase war a priori zu erwarten, daß sie auch die Tätigkeit besitzt, Milch zur Koagulation zu bringen. Das trifft, wie schon Saito gezeigt hatte, in der Tat zu. — Die Labmengen, denen man in den wässerigen Lösungen der Takadiastase begegnet, sind weit größer als die, die im Hundepankreassaft oder im menschlichen Pankreassaft angetroffen werden. So ergab sich, daß von einer 2,0 %igen Takadiastaselösung noch 0,01 ccm imstande sind, 5 ccm Milch komplett zur Gerinnung zu bringen (Morgenroth-Versuch).

Es galt nun zu entscheiden, welcher Art das hier vorliegende Lab ist, ob es dem Typus des Chymosins (Kalb) oder Parachymosins (Mensch, Schwein) angehört. Bekanntlich verhalten sich beim Chymosin die Labmengen bis zu einer gewissen Verdünnung umgekehrt proportional den Gerinnungszeiten, während beim Parachymosin das Verhältnis sich in dem Sinne ändert, daß das Produkt aus Labmenge zur Gerinnungszeit kein konstantes ist, sondern daß die Gerinnungszeiten viel schneller zunehmen, als die Labmenge abnimmt. Für die Takadiastase ermittelte ich nun mit Hilfe der von Fuld angegebenen Methode, daß sich die Gerinnungszeiten annähernd umgekehrt proportional den Labmengen verhalten, und daß Zusatz von Calciumchlorid die Gerinnungszeiten kaum wesentlich beeinflußt. Hierfür sei je ein Beispiel mitgeteilt.

Tabelle VIII.

5%ige Takadiastase-Lösung	+ 5 ccm Milch	Eintritt der Gerinnung nach	+ 5 ccm Milch	Eintritt der Gerinnung nach
2,0 ccm	+1,0 ccm H_2O	2′ 35″	+1,0 ccm 0,4% $CaCl_2$	2′ 15″
1,0 „	+1,0 „ „	4′ 15″	+1,0 „ 0,4 „ „	4′ 10″
0,5 „	+1,0 „ „	9′ 30″	+1,0 „ 0,4 „ „	8′ 50″
0,25 „	+1,0 „ „	30′ 10″	+1,0 „ 0,4 „ „	29′ 15″

Hiernach ist das in der Takadiastase enthaltene Lab chymosinartiger Natur.

Über das Verhalten dieses Labs tierischem Antilab gegenüber ist bisher nichts bekannt. Und doch mußte nach den wichtigen Beobachtungen von Morgenroth[1]) über die Spezi-

[1]) J. Morgenroth, Centralbl. f. Bakt., Parasitenk. usw. 27, 721, 1900.

fität der Antilabwirkung es von Interesse sein festzustellen, wie sich dieses Lab beispielsweise dem im Pferdeserum enthaltenen Antilab gegenüber verhält. Wir wissen, daß z. B. Kälberlab und Schweinelab schon durch äußerst geringe Mengen von Pferdeserum neutralisiert werden. Für das Lab der Takadiastase ergab sich nun, daß ihre Hemmung durch Pferdeserum eine viel schwächere ist. Denn durch einen Zusatz von 3% des Serums zu 5 ccm Kuhmilch stieg die zur Gerinnung nötige Labmenge nur auf das 2fache.

c) Die ereptische Wirkung.

Auch die Fähigkeit, Albumosen und Peptone abzubauen, besitzt die Takadiastase. Die Menge des in ihr enthaltenen Erepsins ist nicht unbeträchtlich. Die quantitative Bestimmung des Erepsingehaltes wurde in der Weise ausgeführt, daß auf eine Reihe von Reagensgläsern absteigende Mengen der Takadiastaselösung verteilt, zu jeder Fermentportion 0,5 ccm einer 2%igen Amphopepton- (Kühne-) Lösung und etwas Toluol zugefügt und die Gläschen auf 24 Stunden in den Brutschrank (38°) gestellt wurden. Nach Ablauf der Frist wurden die Gläschen herausgenommen und nun geprüft, in welchen Portionen das Amphopepton verdaut war, und wo das Amphopepton zum Teil oder noch vollständig erhalten war; im ersten Fall mußte die Biuretprobe negativ (—), im zweiten positiv (+) ausfallen. Folgende Tabelle mag die Wirksamkeit verschieden konzentrierter Takadiastaselösungen dem Amphopepton gegenüber demonstrieren.

Tabelle IX.

Extraktmenge	1% Extrakt	2% Extrakt	5% Extrakt
2,0 ccm	—	—	—
1,0 „	—	—	—
0,5 „	—	—	—
0,25 „	+	—	—
0,125 „	+	+	—
0,062 „	+	+	±
0,032 „	+	+	+

Vergleichen wir die erhaltenen Werte mit den am menschlichen Pankreassaft beobachteten, so ergibt sich, daß die Takadiastase eine weit stärkere ereptische Wirkung besitzt, als der Pankreassaft vom Menschen oder vom Hunde.

In der vorhergehenden Mitteilung war gezeigt worden[1]), daß Serum imstande ist, die ereptische Wirkung des Pankreassaftes zu verstärken. Es war nun naheliegend, zu prüfen, ob auch das in der Takadiastase enthaltene Erepsin das gleiche Verhalten dem Serum gegenüber zeigt. Die Versuchsordnung war hier die gleiche wie bei den Versuchen mit Pankreassaft. Das zu meinen Versuchen benutzte Serum stammte teils vom Kaninchen teils vom Hunde. Die weiteren Versuchseinzelheiten sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle X.

Extraktmenge	1% Extrakt +0,5 ccm 0,9% NaCl	1% Extrakt +0,5 ccm Serum vom Rind	1% Extrakt +0,5 ccm Serum vom Kaninchen	1% Extrakt +0,5 ccm Serum vom Pferd
2,0 ccm	—	—	—	—
1,0 „	—	—	—	—
0,5 „	—	—	—	—
0,25 „	+	—	—	—
0,125 „	+	±	+	±
0,062 „	+	+	+	+

Kontrolle a: 0,5 ccm Hundeserum + 0,5 ccm 2%ige Amphopeptonlösg.: +
„ b: 0,5 „ Kaninchenserum + 0,5 ccm 2%ige „ : +
„ c: 0,5 „ Pferdeserum + 0,5 ccm 2%ige „ : +

Aus beiden Versuchsreihen geht hervor, daß das Erepsin der Takadiastase in der gleichen Weise durch Serum verschiedener Herkunft aktiviert wird, wie das Erepsin des Pankreassaftes.

d) Peptolytische Wirkung.

Es galt nun die Frage zu entscheiden, ob die Takadiastase neben Erepsin auch peptolytisches Ferment enthält. Zu dem Zweck ließ ich eine 2%ige Lösung von Takadiastase einwirken 1. auf Glycyltryptophan, 2. auf Glycyltyrosin, 3. auf Seidenpepton. Dabei stellte sich heraus, daß Glycyltryptophan in kurzer Zeit zerlegt wurde. Z. B. gelang es in einer Mischung, die Takadiastase und Glycyltryptophan enthielt, schon nach ½stündigem Verweilen im Wasserbad von 38° freies Tryptophan mit Hilfe der Bromreaktion nachzuweisen. Natürlich war gleichzeitig eine Kontrolle mit vorher erhitzter Takadiastase-

[1]) J. Wohlgemuth, diese Zeitschr. 39, 312, 1912.

lösung angestellt worden, mit der selbst nach 48 stündigem Stehen im Brutschrank die Bromreaktion negativ ausfiel.

Ein gänzlich negatives Resultat ergaben dagegen die Versuche mit Glycyltyrosin und mit Seidenpepton. Hier gelang es, trotzdem die Versuche über Tage hinaus, ja bis eine Woche ausgedehnt wurden, nie eine Zerlegung des Peptids nachzuweisen. Es ist somit in der Takadiastase ein peptolytisches Ferment enthalten, das von dem des Pankreassaftes wesentlich verschieden ist. Während dieses sämtliche 3 Peptide in kurzer Zeit zu spalten imstande ist, vermag die Takadiastase von den bisher untersuchten Peptiden nur Glycyltryptophan zu zerlegen.

Der Mangel an peptolytischem Ferment in der Takadiastase konnte nun so erklärt werden, daß in der Takadiastase entweder tatsächlich kein gegen die andern untersuchten Peptide gerichtetes Ferment vorhanden ist, oder daß sie Antikörper enthält, die einer Spaltung von Glycyltyrosin resp. Seidenpepton entgegenwirken. Die Entscheidung dieser Frage war nur so möglich, daß man zu einer Fermentlösung, die stark peptolytische Eigenschaften besaß, Takadiastaselösung zufügte und nun kontrollierte, ob ihre Wirksamkeit gelitten hatte. Ich benutzte zu diesem Zweck menschlichen Pankreassaft, der bekanntlich sehr wirksame peptolytische Eigenschaften besitzt, in folgender Weise. Zu 3 ccm Saft wurde 1 ccm 1%ige Takadiastaselösung zugefügt und dazu 1 ccm einer ca. 8%igen Glycyltyrosinlösung, während in dem Kontrollversuch die Takadiastaselösung durch 1 ccm Wasser ersetzt wurde. Beide Mischungen kamen, nachdem sie mit Toluol versetzt waren, in den Brutschrank. Dabei zeigte sich, daß in der Kontrolle bereits nach 16 Stunden am Boden des Gefäßes sich Tyrosinnadeln angesammelt hatten, und daß nach Verlauf von 48 Stunden der ganze Boden mit Tyrosinnadeln bedeckt war. In dem andern Gläschen dagegen, das Takadiastase enthielt, war selbst nach 8 Tagen noch keine Spur von abgeschiedenem Tyrosin zu entdecken, und es gelang auch nicht durch Zusatz von Essigsäure und weiteres Einengen der Lösung Tyrosin zur Ausscheidung zu bringen. Es hat also die Takadiastase hemmend auf das peptolytische Ferment des Pankreassaftes gewirkt. Damit ist bewiesen, daß in der Takadiastase ein die peptolytische Fermentwirkung hemmender Körper enthalten ist.

Dieser Befund, daß in der Takadiastase peptolytisches Ferment fehlt, Erepsin aber in nicht unbeträchtlichen Mengen enthalten ist, dürfte von grundlegender Bedeutung sein für die schon öfters aufgeworfene, aber bisher noch nicht entschiedene Frage, ob Erepsin und peptolytisches Ferment miteinander identisch sind. Da, wie ich an dem Beispiel der Takadiastase gezeigt habe, kräftige Erepsinwirkung vorhanden sein kann in einer Lösung, die nicht nur keine oder so gut wie keine peptolytische Eigenschaften besitzt, sondern sogar das peptolytische Ferment hemmt, so folgt daraus mit zwingender Notwendigkeit, daß Erepsin und peptolytisches Ferment zwei voneinander verschiedene Fermente sind. Das stimmt auch mit der in voranstehender Arbeit mitgeteilten Beobachtung überein, wonach das Erepsin durch die Gegenwart von Serum in seiner Wirkung beschleunigt wird, während das peptolytische Ferment durch Serum eine Hemmung in seiner Wirksamkeit erfährt.

III. Lipase, Hämolyse.

Auch fettspaltendes Ferment enthält die Takadiastase, allerdings in nicht erheblichem Maße. Diese Lipase vermag sowohl Neutralfett, wie Monobyturin und Lecithin zu zerlegen.

2 ccm einer 1%igen Takadiastaselösung spalteten von 5 ccm Eigelbemulsion innerhalb 20 Stunden bei 38° eine Säuremenge ab, für deren Neutralisation 0,5 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH notwendig waren; 2 ccm einer 2%igen Takadiastase verbrauchten nach Beendigung der Digestion mit Eigelbemulsion 0,9 bis 1,0 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH.

Noch geringer war die Wirkung auf Monobutyrin. So verbrauchte 1,0 ccm einer 2%igen Takadiastaselösung nach einstündiger Einwirkung auf 5 ccm einer 1%igen Monobutyrinlösung 0,35 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH zur Neutralisation, 1,0 ccm einer 5%igen Lösung 0,5 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH.

Am schwächsten war die Wirkung auf eine wässerige Lecithinemulsion. Hier verbrauchte 1 ccm einer 2%igen Takadiastaselösung nach einstündigem Einwirken auf eine 2%ige Lecithinemulsion 0,20 resp. 0,25 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH.

Im Anschluß hieran sei gleichzeitig über die hämolytischen Eigenschaften der Takadiastase berichtet. Entsprechend der

geringen lipolytischen Kraft der Takadiastase ist auch ihr hämolytisches Vermögen ein nur schwaches. Das geht aus folgenden beiden Versuchen hervor:

Tabelle XI.

Fermentmenge	2 %ige Takadiastaselösung	5 %ige Takadiastaselösung
2,0 ccm	komplett	komplett
1,5 „	„	„
1,0 „	fast komplett	„
0,75 „	—	fast komplett
0,5 „	—	etwas
0,25 „	—	—

Diese Versuchsreihen waren unter Verwendung einer 5 %igen Kaninchenblutaufschwemmung ausgeführt worden. Blut vom Hund, von der Ziege und vom Menschen werden in gleicher Weise von der Takadiastase zur Lösung gebracht. — Durch Zusatz von Lecithin wird das Hämolysin in seiner Wirkung nicht verstärkt.

Zum Schluß sei noch eine interessante Beobachtung mitgeteilt, die sich auf die Wirkung der Takadiastase auf das enucleierte Froschauge bezieht. Läßt man auf dasselbe eine Takadiastaselösung einwirken, so beobachtet man, daß sich schon nach kurzer Zeit die Pupille fast maximal erweitert, dann aber, noch bevor sie die maximale Größe erreicht hat, sich wieder zu verengen beginnt. Diese in der Takadiastase enthaltene mydriatische Substanz hat außer der genannten Eigenschaft nichts mit dem Adrenalin gemein, denn sie gibt keine der andern für Adrenalin typischen Reaktionen. Welcher Art diese Substanz ist, ließ sich bisher nicht ermitteln.

Dagegen konnte festgestellt werden, daß in der Takadiastase eine Adrenalase enthalten ist, d. h. ein Ferment, das die Fähigkeit besitzt, aus Adrenalin einen dunkelbraunen Farbstoff zu bilden, ähnlich wie die adrenalasereiche Pilzart Russula delica. Wenn man beispielsweise in eine Lösung von Takadiastase ein paar Tropfen einer 1 ‰igen Lösung von Suprareninum hydrochloricum einträgt und das Gemisch in ein Wasserbad von 38° stellt, so beobachtet man schon nach wenigen Minuten, wie die Lösung sich hellrosa färbt, wie sie

nach 1 Stunde einen roten Farbenton annimmt, nach 2 Stunden einen hellbraunen und nach 24 Stunden dunkelbraun geworden ist. — Gekochte Takadiastaselösung ist dem Adrenalin gegenüber wirkungslos. Wir haben es hier somit tatächlich mit einer fermentativen Wirkung der Takadiastase zu tun. Sie ist in erster Reihe gerichtet gegen das Adrenalin. Aber auch Tyrosin wird von ihr oxydiert, doch geht die Oxydation dieses Körpers viel langsamer und unvollständiger vor sich. — Das mir neuerdings von Herrn Dr. Takamine übersandte Präparat hat die Eigenschaft, in wässeriger Lösung nach einigem Stehen spontan eine dunkelbraune bis schwarze Farbe anzunehmen. Worauf das beruht, habe ich bisher nicht ermitteln können. Vermutlich spielen sich in der Takadiastaselösung autolytische Prozesse ab, die zu einer Spaltung der in ihr enthaltenen Eiweißkörper führen und durch die Bildung abiureter Produkte der Adrenalase die Möglichkeit geben, in Aktion zu treten. Denn wenn ich eine frisch bereitete Lösung sofort aufkochte und dann stehen ließ, trat niemals eine Dunkelfärbung ein.

Überblicken wir noch einmal die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, so hat sich ergeben, daß die wässerige Lösung der Takadiastase eine frappante Ähnlichkeit mit menschlichem resp. tierischem Pankreassaft hat. Es sind alle Fermente in ihr vertreten, denen man auch im Pankreassaft begegnet. Wir finden in ihr Amylase, Maltase, Trypsin, Lab, Erepsin, Lipase und auch ein Hämolysin. Nur peptolytisches Ferment konnte in ihr nicht nachgewiesen werden. Wenn man nun bedenkt, daß in 1 g Takadiastase so viel Trypsin enthalten ist, wie in 100 ccm gut wirksamen menschlichen oder tierischen Pankreassaft, dann kann man verstehen, daß die Takadiastase durchaus befähigt ist, in allen Fällen, wo eine mangelhafte Ausnutzung der Nahrung vorliegt, die Therapie außerordentlich wirkungsvoll zu unterstützen.

Über den Einfluß der Galle auf die Diastase (Amylase).

Von

D. Minami (Tokio).

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 31. Januar 1912.)

Daß die Galle die Fähigkeit besitzt, die Amylase des Pankreas zu aktivieren, ist seit langem bekannt. Worauf indes diese Fähigkeit beruht, ist noch bis heutigen Tages unentschieden. Wohlgemuth[1]) hatte als erster diese Frage zu entscheiden versucht und festgestellt, daß der Aktivator der Galle kochbeständig und alkohollöslich ist. Bei der weiteren Untersuchung der alkohollöslichen Bestandteile hatte er gefunden, daß Natrium taurocholicum nicht der aktivierenden Gruppe zuzurechnen ist; denn in kleinen Mengen dem Verdauungsgemisch zugesetzt, blieb es ohne jeden Einfluß, in größeren Mengen hemmte es direkt die Diastasewirkung. — Dem gegenüber behauptete später Buglia[2]), daß die gallensauren Salze das diastatische Ferment aktivieren und führte zum Beweise verschiedene Versuche an, von denen aber, wenn wir die Maltosebestimmung als die allein zulässige Methode gelten lassen wollen, nur zwei Versuche die aufgestellte Behauptung stützen. Aus allen anderen dagegen geht hervor, daß die Gallensalze in geringer Konzentration ohne Einfluß auf die Diastase bleiben, und daß, wie bereits Wohlgemuth fand, stärker konzentrierte Lösungen die Fermentwirkung hemmen wegen der starken Dissoziation der Salze. Letztere Wirkung war ja a priori zu erwarten, da freies Alkali nach Wohlgemuth[3]) die Diastase nicht nur in ihrer Wirkung hemmt, sondern sie auch teilweise vernichtet.

Bei diesen sich widersprechenden Angaben über die Wirkung der Gallenbestandteile schien es von Wert zu sein, in ausgedehnten Versuchs-

---

[1]) J. Wohlgemuth, diese Zeitschr. 21, 447, 1909.

[2]) G. Buglia, diese Zeitschr. 25, 239, 1910.

[3]) J. Wohlgemuth, diese Zeitschr. 9, 19, 1909.

reihen den Einfluß der Galle und ihrer Bestandteile genau zu untersuchen. Über diese Versuche will ich in folgendem berichten.

Wollte man die Wirkung der Galle auf die Diastase prüfen, so war es zunächst von Wichtigkeit, die eigene diastatische Kraft der Galle festzustellen. Dieselbe ist nach den Untersuchungen von Wohlgemuth meist nur gering. Zur Verwendung kam in der Mehrzahl der Fälle frische Galle vom Hund, die direkt aus einer Gallenblasenfistel aufgefangen war. Als Methode der quantitativen Diastasebestimmung bediente ich mich stets der von Wohlgemuth[1]) angegebenen, die sich auch für den vorliegenden Zweck als recht geeignet erwies. Die Versuchsanordnung war die übliche: Eine Reihe von Reagensgläsern wurde mit absteigenden Mengen Galle versetzt, zu jedem Gläschen 5 ccm einer 1 %igen Stärkelösung zugefügt, der Inhalt der Gläschen zur Verhütung der Fäulnis mit Toluol überschichtet und sämtliche Gläschen auf 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Nach Ablauf der Frist wurden die Gläschen mit Wasser aufgefüllt und nun durch Zusatz von Jod festgestellt, in welchem Gläschen noch unverdaute Stärke enthalten war. Als Beispiel führe ich einen Versuch mit zwei an verschiedenen Tagen aufgefangenen Gallenportionen an.

Versuch 1.

Menge der Hundegalle	Portion I nach 24 Stunden	Portion II nach 24 Stunden
1,0	+	+
0,5	+	+
0,25	+	+
0,125	+	+
0,062	limes	limes
0,032	—	—
$D^{38°}_{24h}$	40	40

Danach wurde untersucht, ob die von jenem Hunde stammende Galle auf die Diastase wirklich verstärkend wirkt. Als Ausgangslösung diente mir stets ein 1 %iges wässeriges Extrakt von Pankreatin (Rhenania). Zuerst wurde die diastatische Wirkung dieses Pankreasextraktes bei verschiedener Digestionsdauer geprüft.

---

[1]) J. Wohlgemuth, diese Zeitschr. 9, 1, 1909.

Versuch 2.

1%iges Pankreasextrakt (Pankreatin, Rhenania) bei verschiedener Digestionsdauer.

Menge des Pankreas-extraktes	30 Minuten + 1 ccm H_2O	1 Stunde + 1 ccm H_2O	24 Stunden + 1 ccm H_2O	48 Stunden + 1 ccm H_2O
0,25	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+
0,062	+	+	+	+
0,032	limes	+	+	+
0,016	—	limes	+	+
0,008	—	—	+	+
0,004	—	—	+	+
0,002	—	—	limes	+
0,001	—	—	—	limes
0,0005	—	—	—	—
D	80,5	156,25	1250	2500

Da in der Galle Kochsalz in nicht unbeträchtlichen Mengen enthalten ist — Wohlgemuth[1]) fand 0,34 bis 0,49 % in frischer, aus einer Fistel fließenden Hundegalle —, wurde zunächst der Einfluß von Kochsalz auf die Diastase untersucht bei verschiedener Digestionsdauer.

Versuch 3.

Einfluß von Kochsalz auf die Pankreasdiastase bei verschiedener Digestionsdauer.

Menge des 1%igen Pankreas-extraktes	30 Minuten + 1 ccm 0,9%ige Koch-salzlösung	1 Stunde + 1 ccm 0,9%ige Koch-salzlösung	24 Stunden + 1 ccm 0,9%ige Koch-salzlösung	48 Stunden + 1 ccm 0,9%ige Koch-salzlösung
0,032	+	+	+	+
0,016	+	+	+	+
0,008	limes	+	+	+
0,004	—	limes	+	+
0,002	—	—	+	+
0,001	—	—	+	+
0,0005	—	—	limes	+
0,00025	—	—	—	+
0,000125	—	—	—	limes
0,000062	—	—	—	—
$D^{38°}_{30'-48'}$	400	625	5000	20000

Aus diesem Versuch geht hervor, daß die Diastasewirkung in Gegenwart von Kochsalz bei einer Digestionsdauer von

[1]) J. Wohlgemuth, diese Zeitschr. 21, 449, 1909.

30 Minuten bis 24 Stunden 4 bis 5 mal so stark ist wie bei Abwesenheit von Kochsalz (s. Versuch 2).

Um nun festzustellen, wie eine mit destilliertem Wasser stark verdünnte Gallenlösung im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung sich der Diastase gegenüber verhält, wurde folgender Versuch ausgeführt.

Versuch 4.

Einfluß verdünnter Galle auf die Diastase.

Menge des 1 %igen Pankreasextraktes	+ 1 ccm H_2O	+ 1 ccm 0,9 % NaCl	0,5 ccm 4 fach mit Wasser verdünnte Galle
0,125	+	+	+
0,062	+	+	+
0,032	+	+	+
0,016	limes	+	+
0,008	—	+	+
0,004	—	limes	limes
0,002	—	—	—
0,001	—	—	—
$D_{1h}^{38°}$	156,25	780	780

Dieser Versuch beweist, daß die Verstärkung der Diastase durch mit Wasser stark verdünnter Galle eine ganz beträchtliche ist, und zwar ist sie ebenso groß wie die Wirkung von 0,9 %iger Kochsalzlösung. Daß bei der verstärkenden Wirkung der Galle auch das in der Galle enthaltene Kochsalz eine Rolle gespielt hat, ist in Rücksicht auf den an sich geringen Kochsalzgehalt der Galle und auf die starke Verdünnung mit Sicherheit auszuschließen.

Sodann wurde weiter untersucht, ob irgendein Extrakt der Galle diesen aktivierenden Einfluß ausübt, d. h. ob der verstärkende Körper der Galle entweder in Wasser oder in Alkohol oder in Äther übergeht.

Zu diesem Zweck wurde Galle in Portionen von 5 ccm in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad bis zur Sirupkonsistenz eingeengt und das eine Mal mit Wasser, ein zweites Mal mit warmem 93 %igem Alkohol, das andere Mal mit Äther extrahiert.

Die Extrakte wurden durch Verdunsten vom Alkohol resp. Äther befreit und die Rückstände mit Wasser aufgenommen und auf ihre verstärkende Fähigkeit untersucht.

Versuch 5.

Wirkung des wässerigen Gallenextraktes auf die Diastase.

Menge des Pankreassaftes	+ 1 ccm H_2O	Das mit Wasser aufgenommene Gallenextrakt	
		+ 0,1 ccm	+ 0,5 ccm
0,02	+	+	+
0,01	+	+	+
0,005	+	+	+
0,0025	limes	+	+
0,00125	—	limes	+
0,00062	—	—	limes
0,00032	—	—	—
0,00016	—	—	—
$D_{1h}^{38^\circ}$	100	200	400

Versuch 6.

Einfluß des alkoholischen Gallenextraktes auf die Diastase.

Menge des Pankreassaftes	+ 1 ccm H_2O	Menge des alkoholischen Gallenextraktes	
		+ 0,1 ccm	+ 0,5 ccm
0,02	+	+	+
0,01	+	+	+
0,005	+	+	+
0,0025	limes	+	+
0,00125	—	limes	+
0,00062	—	—	limes
0,00032	—	—	—
0,00016	—	—	—
$D_{1h}^{38^\circ}$	100	200	400

Versuch 7.

Einfluß des ätherischen Gallenextraktes auf die Diastase.

Menge des Pankreassaftes	+ Ätherextrakt		Kontrolle	
	0,1 ccm	0,5 ccm	0,1 ccm H_2O	0,5 ccm H_2O
0,02	+	+	+	+
0,005	+	+	+	+
0,0025	+	limes	+	+
0,00125	limes	—	limes	limes
0,00062	—	—	—	—
0,00032	—	—	—	—
0,00016	—	—	—	—
0,00008	—	—	—	—
0,00003	—	—	—	—
$D_{1h}^{38^\circ}$	200	100	200	100

Versuch 8.

Einfluß des vereinigten Alkohol- und Ätherextraktes der Galle auf die Diastase.

Menge des Pankreassaftes	+ je 0,25 ccm des Alkohol- und Ätherextraktes	Kontrolle + 0,5 ccm H_2O
0,01	+	+
0,005	+	+
0,0025	+	+
0,00125	limes	limes
0,00062	—	—
0,00032	—	—
0,00016	—	—
0,00008	—	—
$D_{1h}^{38°}$	200	200

Versuch 9.

Einfluß des vereinigten Alkohol- und Wasserextraktes der Galle auf die Diastase.

Menge des Pankreassaftes	+ je 0,25 ccm des Alkohol- und Wasserextraktes	Kontrolle 0,5 ccm dest. Wasser
0,01	+	+
0,005	+	+
0,0025	+	+
0,00125	+	limes
0,00062	+	—
0,00032	limes	—
0,00016	—	—
0,00008	—	—
$D_{1h}^{38°}$	800	200

Versuch 10.

Einfluß des vereinigten Äther- und Wasserextraktes der Galle auf die Diastase.

Menge des Pankreassaftes	+ je 0,25 ccm des Äther- und Wasserextraktes	Kontrolle + 0,5 ccm dest. Wasser
0,01	+	+
0,005	+	+
0,0025	+	+
0,00125	limes	limes
0,00062	—	—
0,00032	—	—
0,00016	—	—
0,00008	—	—
$D_{1h}^{38°}$	200	200

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß der in der Galle enthaltene aktivierende Körper sowohl wasser- wie alkohollöslich ist, daß er dagegen nicht von Äther aufgenommen wird. Ätherische Extrakte scheinen im Gegenteil eher eine Hemmung der Diastase zu bewirken. Das kommt zum Ausdruck einmal in dem Versuch mit dem ätherischen Extrakt allein, andererseits bei der Kombination von ätherischem und wässerigem, resp. alkoholischem Extrakt.

Nach diesen orientierenden Versuchen, deren Resultate mit den von Wohlgemuth mitgeteilten übereinstimmten, wurde die Frage in Angriff genommen: auf welchen Bestandteil der Galle ist die aktivierende Wirkung zurückzuführen? Es wurden deshalb zunächst Untersuchungen mit den charakteristischen Bestandteilen der Galle, den gallensauren Salzen, angestellt.

Die Versuchsanordnung wurde so gewählt, daß zunächst diejenige Menge Pankreatinlösung ermittelt wurde, die 5 ccm 1 $^0/_0$ ige Stärkelösung sowohl bei 1- wie bei 24 stündiger Versuchsdauer nur teilweise bis zum Dextrin abbaute, d. h. also, bei der nach beendeter Digestion auf Zusatz von 1 Tropfen $^n/_{10}$-Jodlösung eine blaurote Farbe auftrat. Dieses Quantum Pankreatinlösung wurde auf eine Reihe von Reagensgläschen verteilt, zu jedem absteigende Mengen der zu untersuchenden Natrium taurocholicum-Lösung und je 5 ccm 1 $^0/_0$ ige Stärkelösung zugegeben und die Reihe nebst einer Kontrolle (enthaltend die ermittelte Pankreatinmenge + 1,0 ccm 0,9 $^0/_0$ NaCl + 5 ccm Stärke) auf bestimmte Zeit in ein Wasserbad resp. einen Thermostaten übertragen. Die Versuche wurden anfänglich in einem kochsalzhaltigen Medium ausgeführt und fielen stets negativ aus, d. h. es konnte nie mit Sicherheit eine Aktivierung der Diastase durch die Gegenwart von Natrium taurocholicum nachgewiesen werden. Als Beispiel sei aus einer großen Zahl von Versuchen je einer von 1 stündiger resp. 24 stündiger Versuchsdauer angeführt (s. Versuch 11 S. 346.)

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß eine Beeinflussung der Diastase durch Natrium taurocholicum im Sinne einer Beförderung nicht stattgefunden hat.

Es verdient aber hervorgehoben zu werden, daß man leicht einer Täuschung zum Opfer fallen kann, wenn man die Kontrollen auf ihre Färbung durch Jod prüft und mit der Versuchsreihe vergleicht, ohne auch den Kontrollen nach Beendigung

der Digestion vor dem Zusatz von Jod die entsprechende Menge an Natrium taurocholicum zugefügt zu haben. In diesen Fällen würde man finden, daß durch Zusatz von Jod eine Blaufärbung eintritt, während dieselbe in Gegenwart von Natrium taurocholicum eine deutliche rotblaue Färbung annimmt. Deshalb wurde jedesmal der Kontrolle die entsprechende Menge Natrium taurocholicum zugesetzt, bevor die Farbenreaktion mit Jod ausgeführt wurde.

Versuch 11.

Menge des 10 %igen Natrium taurocholicum	Versuch von 1 Stunde + 0,0005 ccm Pankreasextrakt	Versuch von 24 Stunden + 0,0005 ccm Pankreasextrakt	Kontrolle
0,25	blau	blau	für 1stündigen Versuch: 0,0005 ccm Pankreas-
0,125	blau	blau	extrakt
0,062	blau	blau	+ 5 ccm 0,9 % NaCl + 5 ccm 1 %ige Stärke-
0,032	blau	rot	lösung
0,016	blau	rot	Jodreaktion rot!
0,008	blau	rot	für 24stündigen Versuch: 0,0005 ccm Pankreas-
0,004	blau	rot	extrakt
0,002	blau	rot	+ 1 ccm 0,9 % NaCl + 5 ccm 1 %ige Stärke-
$D^{38°}_{1-24h}$			lösung Jodreaktion rot!

Man konnte nun annehmen, daß durch die Gegenwart von Kochsalz die Aktivierung der Diastase bereits eine optimale war, und daß deshalb eine weitere Förderung der Diastase durch Natrium taurocholicum gar nicht erzielt werden konnte. Aus diesem Grunde schien es notwendig, die Versuche noch einmal unter Ausschluß des Kochsalzes auszuführen. Das geschah in der Weise, daß die Verdünnungen stets mit destilliertem Wasser ausgeführt wurden. Aber auch so war das Resultat ein negatives. Als Beispiel führe ich einen 1stündigen und einen 24stündigen Versuch an (s. Versuch 12).

Es lag nun die Möglichkeit vor, daß eine Diastase anderer Herkunft sich dem Natrium taurocholicum gegenüber anders verhält als die Pankreasdiastase. Aus diesem Grunde stellte ich in der gleichen Weise Versuche mit Speicheldiastase an; doch waren auch hier die Resultate stets negative. Ich kann demnach in Übereinstimmung mit den von Wohl-

gemuth mitgeteilten Resultaten bestätigen, daß eine Aktivierung der Diastase durch Natrium taurocholicum nicht stattgefunden hat.

Versuch 12.

Menge des 10%igen Natr. taurochol.	Versuch von 1 Stunde	Versuch von 24 Stunden	Kontrolle
0,25	rot	blau	für 1 Stunde 0,0005 ccm Pankreasextrakt + 1 ccm dest. Wasser + 5 ccm 1%ige Stärkelösung Jodreaktion: rot
0,125	rot	blau	
0,062	rot	blau	
0,032	rot	blau	
0,016	rot	blau	
0,008	rot	blau	für 24stünd. Versuch: 0,0005 ccm Pankreasextrakt + 1 ccm dest. Wasser + 5 ccm 1%ige Stärkelösung Jodreaktion: rot
0,004	rot	blau	
0,002	rot	blau	
$D^{38°}_{1-24h}$			

Es fragte sich nun, wie verhält sich das andere in der Galle vorkommende gallensaure Salz, das Natrium glycocholicum.

Die Versuche wurden hier zunächst in der gleichen Anordnung ausgeführt wie beim Natrium taurocholicum, wie aus folgendem Protokoll ersichtlich.

Versuch 13.

Einfluß des Natrium glycocholicum auf die Diastase.

Menge des 10%igen Natr. glycocholicum	Versuch von 1 Stunde + 0,0005 ccm Pankreasextrakt	Versuch von 24 Stunden + 0,000125 ccm Pankreasextrakt	Kontrolle
0,5	blau	blau	für 1stünd. Versuch: 0,0005 ccm Pankreasextrakt + 1 ccm 0,9% NaCl + 5 ccm 1%ige Stärkelösung Jodreaktion: rot
0,25	blau	blau	
0,125	blau	blau	
0,062	blau	blau	
0,032	blau	blau	für 24stünd. Versuch: 0,0005 ccm Pankreasextrakt + 1 ccm 0,9% NaCl + 5 ccm 1%ige Stärkelösung Jodreaktion: rot
0,016	blau	blau	
0,008	blau	blau	
0,004	blau	blau	

Versuch 14.

Menge des 10 %igen Natr. glycocholicum	Versuch von 1 Stunde + 0,002 ccm Pankreasextrakt	Versuch von 24 Stunden + 0,002 ccm Pankreasextrakt	Kontrolle
0,5	blau	blau	für 1stünd. Versuch: 0,002 ccm
0,25	blau	blau	Pankreasextrakt + 1 ccm dest. Wasser
0,125	blau	blau	+ 5 ccm 1%ige Stärkelösung
0,062	blau	blau	Jodreaktion: rot
0,032	blau	blau	für 24stünd. Versuch: 0,002 ccm
0,016	blau	blau	Pankreasextrakt + 1 ccm dest. Wasser
0,008	blau	blau	+ 5 ccm 1%ige Stärkelösung
0,004	blau	blau	Jodreaktion: rot

Aus beiden Versuchen geht hervor, daß weder bei Gegenwart noch bei Abwesenheit von Kochsalz die diastatische Kraft durch das Natrium glycocholicum irgendwie gefördert war.

Da auch dieser Befund mit der Mitteilung von Buglia in Widerspruch stand, habe ich zur Entscheidung der Frage noch eine andere Versuchsanordnung gewählt, und zwar bin ich so vorgegangen, daß ich zu absteigenden Mengen Ferment stets die gleiche Menge Natrium glycocholicum zugefügt und auch die Kontrollreihe nach Beendigung der Digestion mit der entsprechenden Menge des gallensauren Salzes versetzt habe.

Versuch 15.

Einfluß des Natrium glycocholicum auf die Diastase des Pankreas.

Menge des 1%igen Pankreasextrakt.	+ 0,25 ccm 10%iges Natr. glycocholicum	+ 0,25 ccm 1%iges Natr. glycocholicum	+ 0,25 ccm 0,5%iges Natr. glycocholicum	Kontrolle + 0,25 ccm dest. Wasser
0,125	—	+	+	+
0,062	—	+	+	+
0,032	—	limes	limes	limes
0,016	—	—	—	—
0,008	—	—	—	—
0,004	—	—	—	—
0,002	—	—	—	—
$D_{1h}^{38^\circ}$	—	80	80	80

Auch hierbei konnte ich, soviel ich auch die Konzentration des zugesetzten Natrium glycocholicum änderte, keine Akti-

vierung beobachten, ganz gleichgültig, ob die Versuche in Gegenwart oder in Abwesenheit von Kochsalz ausgeführt wurden.

Ein etwas anderes Resultat ergaben die Versuche, in denen ich mich der Speicheldiastase bediente. Hier zeigte sich mitunter, daß bei einer bestimmten Konzentration von Natrium glycocholicum die Wirkung der Diastase eine minimale Förderung erfährt. Doch fielen die Versuche nicht immer in gleichem Sinne aus, ja selbst bei Benutzung der gleichen Fermentlösung fiel der Versuch im Sinne einer Aktivierung bald positiv, bald negativ aus. Aus den zahlreichen Protokollen sei eine Versuchsreihe mitgeteilt.

Versuch 16.

Einfluß des Natrium glycocholicum auf Speicheldiastase.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm 1 %iges Natr. glycochol.	Kontrolle	+ 0,25 ccm 1 %iges Natr. glycochol.	Kontrolle	+ 0,5 ccm 1 %iges Natr. glycochol.	Kontrolle
0,1	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+	+	+
0,0125	+	limes	limes	limes	limes	limes
0,0062	±	—	—	—	—	—
0,0032	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
$D_{30'}^{38^\circ}$	200	200	200	200	200	200

Aus diesem Versuch ist ersichtlich, daß nur bei Gegenwart von 0,1 ccm 1 %ige Natrium glycocholicum-Lösung tatsächlich eine Aktivierung stattgefunden hat, insofern als das mit ± bezeichnete Gläschen eine braunrote, die entsprechende Kontrolle eine blaurote Farbe zeigte. Aber wie gesagt, ist diese Aktivierung eine durchaus unregelmäßige, von 5 Versuchen sind 3 positiv und 2 negativ ausgefallen. Worauf dieses wechselnde Verhalten beruht, vermochte ich nicht zu ermitteln, um so weniger, als in den beiden Fällen, in denen das Resultat ein negatives war, stets dieselbe Speichelverdünnung benutzt wurde, mit der ein positives Resultat erzielt war. Diese positiven Ergebnisse wurden auch nur erhalten bei einer kurzen Verdauungsdauer (30'); bei länger dauernden Versuchen beobachtete ich niemals eine Aktivierung. — Für den Ausfall des Versuchs war es auch nicht von Bedeutung, in welcher Reihenfolge die einzelnen Faktoren miteinander gemischt wurden.

So war das Ergebnis ebenso negativ, wenn dem Ferment zuerst Natrium taurocholicum resp. glycocholicum und dann Stärkelösung zugesetzt wurde, wie wenn vor der Zufügung der gallensauren Salze erst die Stärkelösung mit dem Ferment zusammengebracht wurde.

Da auf diese Weise die stark aktivierende Eigenschaft reiner Galle noch immer nicht klargestellt war, untersuchte ich noch andere Gallenbestandteile, wie das choleinsaure Natrium, das Cholesterin und das Lecithin auf die etwaige Fähigkeit, die Diastasewirkung zu fördern. Bezüglich des Verhaltens des Lecithins sei auf die folgende Mitteilung (s. S. 355) verwiesen.

Was zunächst das Natrium choleinicum anbetrifft, so kam es in 5%iger, 1%iger, 0,1%iger und 0,5%iger Konzentration zur Anwendung. Da das Salz in einer 5%igen Lösung stets eine starke Hemmung bewirkte, sei auf die Mitteilung von Versuchsprotokollen verzichtet. Nicht so stark war die Hemmung mit den schwachen konzentrierten Lösungen. Ich teile darum 2 Versuchsreihen in folgendem mit.

Versuch 17.

Menge des Pankreasextraktes	1%iges Natr. choleinicum			1%iges Natr. choleinicum			Kontrolle
	+ 0,1 ccm	+ 0,25 ccm	+ 0,5 ccm	+ 0,1 ccm	+ 0,25 ccm	+ 0,5 ccm	
0,062	+	+	+	+	+	+	+
0,032	+	+	limes	+	+	+	+
0,016	+	limes	—	+	+	+	+
0,008	limes	—	—	+	+	limes	+
0,004	—	—	—	limes	limes	—	limes
0,002	—	—	—	—	—	—	—
0,001	—	—	—	—	—	—	—
$D_{1h}^{38°}$	320	160	80	640	640	320	640

Versuch 18.

Menge des Speichels	0,1%iges Natr. choleinic.			0,05%iges Natr. choleinic.			Kontrolle
	+ 0,1 ccm	+ 0,25 ccm	+ 0,5 ccm	+ 0,1 ccm	+ 0,25 ccm	+ 0,5 ccm	
0,1	+	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+	+	+	+
0,0125	+	+	limes	+	+	+	+
0,0062	limes	limes	—	limes	limes	limes	limes
0,0032	—	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—	—
$D_{1h}^{38°}$	800	800	400	800	800	800	800

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Natrium choleinicum in keinem Falle eine Förderung der Diastase bewirkt; in ganz schwachen Konzentrationen blieb es ohne jeden Einfluß, in etwas stärkeren wirkte es sofort hemmend auf die Diastase.

Was endlich das Cholesterin anbetrifft, so war hier die Versuchsanordnung eine schwierige insofern, als Cholesterin in Wasser gänzlich unlöslich ist. Es wurde darum 0,1 g Cholesterin in 10 ccm Äther gelöst, 1 ccm dieser ätherischen Lösung in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, der Äther durch Erwärmen im Wasserbad vertrieben und von dieser Suspension wechselnde Mengen verschiedenen Versuchsreihen zugefügt. Das Resultat fiel, wie zu erwarten war, stets in dem Sinne aus, daß die Cholesterinsuspension die Wirkung des diastatischen Fermentes stets mehr oder weniger hemmte.

Ganz kurz sei hier noch hingewiesen auf die Wirkung des Lecithins gegenüber dem diastatischen Ferment, über das in der folgenden Mitteilung ausführlich berichtet wird, und zwar nur insoweit, als es kombiniert mit den gallensauren Salzen in seiner Wirkung auf die Diastase untersucht wurde. Auch sie führten, wie aus folgenden Versuchen ersichtlich, zu keinem positiven Ergebnis.

Versuch 19.

Einfluß des Lecithins kombiniert mit Natrium taurocholicum und glycocholicum auf die Diastase.

Menge der gemischten Lösung von Lecithin u. Natr. glycochol.	+ 0,000125 ccm 1 %igen Pankreasextraktes	Menge der gemischten Lösung von Lecithin u. Natr. taur.	+ 0,000125 ccm 1 %igen Pankreasextraktes	Menge der gemischten Lösung von Lecithin u. Natr. glycoch. u. taur.	+ 0,000125 ccm 1 %igen Pankreasextraktes	Kontrolle
0,5	blau	0,5	blau	0,5	blau	blaurot
0,25	"	0,25	"	0,25	"	"
0,125	"	0,125	"	0,125	"	"
0,062	"	0,062	"	0,062	"	"
0,032	"	0,032	"	0,032	"	"
0,016	"	0,016	"	0,016	"	"
0,008	"	0,008	"	0,008	"	"
0,004	"	0,004	"	0,004	"	"
0,002	"	0,002	"	0,002	"	"

Versuch 20.

Einfluß des Lecithins kombiniert mit Natrium glycocholicum, Natrium choleinicum und Cholesterin auf die Diastase.

Menge der gemischten Lösung von Lecithin u. Cholesterin	+ 0,000125 ccm 1 %igen Pankreas-extraktes	Menge der gemischten Lösung von Lecithin u. Natr. cholein.	+ 0,000125 ccm 1 %igen Pankreas-extraktes	Menge der gemischten Lösung v. Lecithin, Natr. glycoch., Natr. tauroch., Cholesterin u. Natr. cholein	+ 0,000125 ccm 1 %igen Pankreas-extraktes	Kontrolle
0,5	blau	0,5	blau	0,5	blau	blaurot
0,25	"	0,25	"	0,25	"	"
0,125	"	0,125	"	0,125	"	"
0,062	"	0,062	"	0,062	"	"
0,032	"	0,032	"	0,032	"	"
0,016	"	0,016	"	0,016	"	"
0,008	"	0,008	"	0,008	"	"
0,004	"	0,004	"	0,004	"	"
0,002	"	0,002	"	0,002	"	"

Aus beiden Versuchsreihen geht hervor, daß die diastatische Wirkung durch Lecithin in Gegenwart anderer Bestandteile der Galle nicht nur nicht gefördert, sondern stark gehemmt wird.

Endlich habe ich noch den Einfluß des Gallenfarbstoffs auf die Diastase untersucht. Den Gallenfarbstoff stellte ich mir in der Weise her, daß ich pulverisierte Gallensteine mit Chloroform im Schütteltrichter extrahierte, das Extrakt filtrierte und aus dem Filtrat das Chloroform auf einem Dampfbad verjagte. Der trockene, aus Gallenfarbstoff bestehende Rückstand wurde mit warmem 96%igem Alkohol aufgenommen und von der alkoholischen, klar filtrierten Lösung 1 ccm entnommen und mit 9 ccm destilliertem Wasser verdünnt.

Die wässerige stark trübe Suspension wurde auf ihre Fähigkeit, die Diastase zu aktivieren, in der üblichen Weise untersucht.

Versuch 21.

Einfluß des Gallenfarbstoffs auf die Diastase.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm Gallen-farbstoff	Kontrolle	+ 0,25 ccm Gallen-farbstoff	Kontrolle	+ 0,5 ccm Gallen-farbstoff	Kontrolle
0,1	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+	limes	+
0,0125	limes	limes	limes	limes	—	limes
0,0062	—	—	—	—	—	—
0,0032	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{30'}$	20	20	20	20	10	20

Aus den mitgeteilten Versuchsreihen geht hervor, daß in schwacher Konzentration der Gallenfarbstoff die Diastase nicht beeinflußt, in starker dagegen eine hemmende Wirkung ausübt.

Man konnte nun daran denken, daß der Gallenfarbstoff in Gegenwart von Kochsalz eine andere Wirkung auf die Diastase ausüben würde. Um das festzustellen, wurde 1 ccm der alkoholischen Gallenfarbstofflösung mit 9 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Auch diese Mischung war trüb und wurde in der gleichen Konzentration mit der Speicheldiastase zusammengebracht wie vorhin die wässerige Lösung. Das Ergebnis war folgendes:

Versuch 22.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm Gallenfarbstoff	Kontrolle	+ 0,25 ccm Gallenfarbstoff	Kontrolle	+ 0,5 ccm Gallenfarbstoff	Kontrolle
0,1	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+	+	+
0,0125	+	+	+	+	±	+
0,0062	limes	limes	limes	limes	limes	limes
0,0032	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{30'}$	40	40	40	40	20—40	40

Aus der Tabelle geht hervor, daß auch in Gegenwart von Kochsalz der Gallenfarbstoff die Diastase hemmt, doch ist diese Hemmung eine wesentlich geringere.

Endlich wurde versucht, wie das native alkoholische Extrakt auf die Diastase wirkt, natürlich unter Berücksichtigung des in dem Extrakt enthaltenen Alkohols. Es wurden drei Versuchsreihen ausgeführt, von denen die eine mit je 1 Tropfen, die zweite mit je 2 Tropfen des Extraktes beschickt wurde. Das Resultat entsprach, wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich, den vorher mitgeteilten. 2 Tropfen bewirkten eine starke Hemmung, 1 Tropfen eine schwächere (s. Versuch 23, S. 354).

Wenn wir noch einmal die Resultate der mitgeteilten Untersuchungen überblicken, so hat sich ergeben, daß von allen untersuchten Gallenbestandteilen keiner einen befördernden Einfluß auf die Diastase auszuüben vermochte mit Ausnahme von Natrium glycocholicum.

Mit diesem Körper gelang es nur in drei Fällen, eine

schwache Wirkung zu erzielen, und auch diese nur gegenüber der Speicheldiastase, während die Pankreasdiastase von ihm unbeeinflußt blieb. Vergleicht man den in den beiden Fällen (Versuch 16) erzielten Effekt mit der aktivierenden Wirkung der reinen Galle oder wässerigen oder alkoholischen Auszüge, so ist derselbe nur ein verschwindend kleiner. Wir haben darum auch keine Veranlassung, die aktivierende Wirkung der Galle auf die Diastase mit dem Natrium glycocholicum in Verbindung zu bringen.

Versuch 23.

Menge des Speichels	1 Tropfen Gallenfarbstofflösung	Kontrolle	2 Tropfen Gallenfarbstofflösung	Kontrolle
0,1	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+
0,025	+	+	limes	+
0,0125	limes	limes	—	limes
0,0062	—	—	—	—
0,0032	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—
$D_{30'}^{38°}$	20	20	10	20

Zur besseren Übersicht seien die Resultate noch einmal kurz zusammengefaßt:

1. Während der Galle eine sehr geringe diastatische Kraft eigen ist, besitzt sie in hohem Maße die Fähigkeit, die Amylase zu aktivieren.

2. Der Aktivator der Galle ist in Wasser und Alkohol löslich. Ätherische Extrakte der Galle hingegen hemmen die Diastasewirkung sowohl allein wie mit wässerigen und alkoholischen Extrakten kombiniert angewandt.

3. Natrium taurocholicum ist in schwacher Lösung ohne Einfluß auf die Diastase, hemmt dagegen bei starker Konzentration.

4. Natrium glycocholicum bewirkte in zwei Fällen eine schwache Aktivierung der Speicheldiastase; der Pankreasdiastase gegenüber verhielt sie sich wie das Natrium taurocholicum.

5. Das gleiche Verhalten wie das Natrium taurocholicum zeigte Natrium choleinicum.

6. Cholesterin hemmt selbst in sehr schwachen Konzentrationen die Diastase. In Kombination mit Lecithin war die Hemmung stets verstärkt.

7. Auch der Gallenfarbstoff übt einen hemmenden Einfluß auf die Diastase aus.

Über den Einfluß des Lecithins und der Lipoide auf die Diastase (Amylase).

Von

D. Minami (Tokio).

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 31. Januar 1912.)

Bei der Bedeutung, die dem Lecithin und den Phosphatiden für den Aufbau der Zelle zukommt, war es von Wichtigkeit, festzustellen, ob diese integrierenden Zellbestandteile auch bei dem Ablauf der in der Zelle vor sich gehenden Stoffwechselvorgänge irgendeine Rolle spielen, und welcher Art diese Rolle ist.

Da die meisten Stoffwechselvorgänge vorwiegend bedingt werden durch fermentative Prozesse, lag es nahe, zu untersuchen, ob irgend ein intracelluläres Ferment durch das Lecithin in seiner Wirkung beeinflußt wird. Die Beeinflussung eines intracellulären Fermentes durch das Lecithin ist schon mehrfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. So hat Küttner (Zeitschr. f. physiol. Chem. 56, 476, 1906/07) gezeigt, daß kleine Dosen von Lecithin auf das Pepsin eine Hemmungswirkung, etwas größere eine fördernde und noch größere wieder eine Hemmungswirkung ausüben.

Beim Trypsin konnte er nur eine hemmende Wirkung des Lecithins nachweisen, was später von Neumann (Berl. klin. Wochenschr. 1908, 2066, Nr. 45) durchaus bestätigt wurde.

Mir kam es aber, wie oben auseinandergesetzt, darauf an, festzustellen, ob auch ein im Zellstoffwechsel aktiv tätiges Ferment in irgendeiner Weise durch Lecithin und Phosphatide eine Beeinflussung erfährt.

Als Beispiel wählte ich das diastatische (amylolytische) Ferment einmal, weil dieses über fast alle Zellgruppen des Organismus verbreitet ist, zweitens aber auch, weil die quantitative Bestimmung mit der von Wohlgemuth angegebenen Methode außerordentlich bequem ist. Von Diastase untersuchte ich die im Speichel, im Pankreassaft und im Serum enthaltene.

Wenn auch Wohlgemuth gezeigt hat, daß alle Diastasen im tierischen Organismus identisch sind, schien es mir doch von Wichtigkeit, solche verschiedener Herkunft auf ihr Verhalten gegenüber dem Lecithin und den Phosphatiden zu prüfen.

Denn es lag doch immerhin die Möglichkeit vor, daß bei diesen zu untersuchenden Verhältnissen auch das Milieu, in dem sich die Diastase befindet, eine nicht unerhebliche Rolle spielen konnte. Von Lecithin untersuchte ich Handelslecithin, während ich die Phosphatide mir aus Leber, Eigelb und Serum durch Extraktion mit Äther darstellte. Mit diesen Untersuchungen hatte ich bereits im Sommer 1910 begonnen, mußte sie aber wegen Krankheit auf längere Zeit unterbrechen.

Inzwischen ist eine Arbeit von Centanni[1]) und eine von Lapidus[2]) erschienen, die zum Teil den gleichen Gegenstand behandeln. Centanni fand, daß ätherische Extrakte aus Darm, Blut und Eidotter die Diastase der Leber fördern, besonders der Eidotterextrakt, und daß diese aktivierende Eigenschaft nicht bedingt ist durch die Reaktion des Ätherextraktes, auch nicht durch die in ihm enthaltenen Salze. Ferner fand er, daß das dialysierte Lipoid ebenso wie das nichtdialysierte imstande ist, die Diastase des mit Äther extrahierten Parenchyms zu reaktivieren. Lapidus bestätigte im großen und ganzen diese Resultate am Serum, fand aber, daß Lecithin die Speichel-, Pankreas- und Darmdiastase hemmt. Starkenstein[3]) wiederum widersprach den Resultaten von Centanni und meinte, die Wirkung der Ätherextrakte sei zurückzuführen auf ihren Gehalt an Salzen.

Da die beiden Autoren sich in einigen Punkten widersprechen, habe ich meine Untersuchungen wieder aufgenommen und will in folgendem über meine Resultate berichten.

---

[1]) Centanni, diese Zeitschr. 29, 389, 1910.

[2]) Lapidus, diese Zeitschr. 30, 39, 1911.

[3]) E. Starkenstein, diese Zeitschr. 33, 423, 1911.

I. Einfluß des Lecithins.

Ich untersuchte zunächst, wie das Lecithin auf die Diastase wirkt, und zwar verwandte ich zunächst eine wässerige Suspension von Handelslecithin für meine Versuche.

Die Suspension wurde so hergestellt, daß 1 g Lecithin mit etwas destilliertem Wasser auf dem Wasserbad erwärmt und so lange geschüttelt wurde, bis sich eine gleichmäßige Emulsion gebildet hatte; alsdann wurde mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt. Von dieser Emulsion wurden drei Fermentreihen mit 0,5, 0,25 resp. 0,1 ccm Lecithinlösung beschickt und nun der Einfluß auf den Fermentablauf kontrolliert. Dabei ergab sich, wie aus folgender Tabelle ersichtlich, daß das Lecithin selbst in so geringer Konzentration wie in Versuchsreihe Nr. 3 noch die diastatische Wirkung hemmt.

Tabelle I.
Einfluß der wässerigen Lecithin-Emulsion auf die Speicheldiastase.

Menge des Speichels (1:10)	0,5 ccm Suspension	Kontrolle: 0,5 ccm H_2O	0,25 ccm	Kontrolle: 0,25 ccm H_2	0,1 ccm	Kontrolle
1,0	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+
0,125	limes	+	±	+	±	+
0,062	—	limes	—	limes	—	limes
0,032	—	—	—	—	—	—
0,016	—	—	—	—	—	—
0,008	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{15'}$	20	40	20—40	40	20—40	40

Um nun festzustellen, bis zu welcher Konzentration das Lecithin noch hemmt, und ob unterhalb der niedrigsten noch hemmenden Konzentration das Lecithin vielleicht eine aktivierende Wirkung ausübt, wurde folgende Versuchsanordnung gewählt:

Ich ermittelte zunächst in einem Vorversuch diejenige Menge meiner 1°/₀igen Pankreatinlösung, die bei einer Versuchsdauer von 1 Stunde resp. 24 Stunden dem Limes-Gläschen entspricht, d. h. demjenigen Gläschen, in dem neben Erythrodextrin noch unveränderte Stärke enthalten war. Diese so festgestellte

Fermentmenge wurde auf eine Reihe Gläschen verteilt, dann zu jedem Gläschen absteigende Mengen der wässerigen Lecithinemulsion zugegeben, ferner je 5 ccm einer 1 %igen Stärkelösung und nun die Reihe auf 1 Stunde in das Wasserbad (für 24stündigen Versuch in Brutschrank) gebracht. Gleichzeitig wurde ein Kontrollgläschen ohne Lecithin angesetzt. In allen Gläschen, in denen eine Hemmung eintrat, mußte bei Zusatz von $^{n}/_{10}$-Jodlösung die Farbe gegenüber der Kontrolle mehr blau werden, weiter, wenn eine Förderung bewirkt war, die Färbung mehr rot oder gar gelb sein.

Aus der nachfolgenden Tabelle geht hervor, daß selbst noch 0,002 ccm Lecithin eine Hemmung bewirkt, daß also noch eine so abnorme kleine Menge wie 0,00002 g Lecithin imstande ist, diastatisches Ferment in seiner Wirkung ungünstig zu beeinflussen. Eine Aktivierung war in keinem Gläschen zu beobachten.

Tabelle II.

Menge der Lecithinemulsion	1 Stunde + 0,004 ccm der Pankreasextrakt-Lösung	24 Stunden + 0,0005 ccm der Pankreasextrakt-Lösung	Kontrolle
0,25	blau	blau	violett
0,125	„	„	„
0,062	„	„	„
0,032	„	„	„
0,016	„	„	„
0,008	„	„	„
0,003	„	„	„
0,002	„	„	„

Bezüglich der Technik sei noch folgendes hervorgehoben: Wenn man etwas Lecithin einer Stärkelösung zufügt und nun durch Zusatz von Jod die Farbe prüft, so beobachtet man, daß die Färbung im Gegensatz zum Kontrollröhrchen eine mehr rote ist, und daß selbst bei weiterem Zusatz von Jod zu der Lecithinportion diese niemals einen so dunkelblauen Farbenton annimmt wie die Kontrolle.

Das beruht darauf, daß das Lecithin etwas Jod bindet. Will man nun die Wirkung von Lecithin auf den Verlauf des diastatischen Prozesses studieren, so muß man, wenn der Versuch beendet ist, zu den Kontrollen stets vor dem Zusatz von

Jod die gleiche Menge Lecithin zufügen. Versäumt man dieses, so kann man leicht einer Täuschung zum Opfer fallen.

Es war nun denkbar, daß das Lecithin deshalb eine ausschließend hemmende Wirkung ausübt, weil es in Form einer Suspension zur Verwendung kam. Man konnte sich vorstellen, daß die in der Suspension herumschwimmenden Partikelchen das Ferment absorbierten und so die Entfaltung seiner Wirkung behindert wurde.

Deshalb wurden noch Versuche mit Lösungen von Lecithin angestellt, und zwar löste ich Lecithin im Methylalkohol. Wollte ich die methylalkoholische Lösung direkt zum Versuch verwenden, so war es notwendig, daß man zunächst ein klares Bild darüber bekommt, ob und inwieweit Methylalkohol selber auf die Diastase wirkt. Ich prüfte dazu in einer Versuchsreihe den Einfluß des Methylalkohols und gleichzeitig des Äthylalkohols und des Äthers auf die Diastase und kam zu folgendem Ergebnis:

Tabelle III.
Einfluß des Methyl- und Äthylalkohols und des Äthers auf die Diastase.

Menge des Speichels	5 % Methylalkohol		5 % Äthylalkohol		15 % Äther		Kontrolle
	+ 0,5 ccm	+ 0,1 ccm	+ 0,5 ccm	+ 0,1 ccm	+ 0,5 ccm	+ 0,1 ccm	
0,1	+	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+	+	+	+
0,0125	+	+	+	+	+	+	+
0,0062	limes	limes	limes	limes	limes	limes	limes
0,0032	—	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{30'}$	40	40	40	40	40	40	40

Wie aus der Tabelle ersichtlich, sind 5 %ige Lösungen von Methylalkohol, Äthylalkohol und Äther ohne jeden Einfluß auf den diastatischen Prozeß. Auch stärker konzentrierte Lösungen wie 10 %ige lassen kaum einen Einfluß erkennen; erst wenn man mit reinen Lösungen arbeitet, beobachtet man deutliche Hemmung, besonders hemmt Äther die diastatische Wirkung, eine Tatsache, die nicht ohne Bedeutung ist und auf die wir später noch zurückkommen werden. Als Beleg hierfür diene folgende Tabelle.

Tabelle IV.

Einfluß stark konzentrierter und reiner Lösungen von Methylalkohol, Äthylalkohol und Äther auf die Diastase.

Menge des Speichels	Methylalkohol		Äthylalkohol		Äther		Kontrolle
	10 % Lös. 0,5 ccm	reine Lös. 0,5 ccm	10 % Lös. 0,5 ccm	reine Lös. 0,5 ccm	10 % Lös. 0,5 ccm	reine Lös. 0,5 ccm	
0,1	+	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+	+	+	+
0,0125	±	limes	±	±	±	limes	+
0,0062	blaurot	—	blaurot	blaurot	blaurot	—	limes
0,0032	—	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—	—
$D_{1h}^{38^\circ}$	20—40	20	20—40	20—40	20—40	20	40

Nach diesen orientierenden Vorversuchen untersuchte ich den Einfluß einer 10%igen methylalkoholischen Lecithinlösung, und zwar in der Weise, daß ich von der genannten Lösung einen aliquoten Teil entnahm und ihn mit destilliertem Wasser verdünnte. Von dieser Verdünnung wurde dann eine bestimmte Menge den Fermentportionen zugesetzt. Das Resultat war folgendes:

Tabelle V.

Einfluß des Lecithins auf die Speicheldiastase.

Menge des Speichels	1%ige methylalkoholisch-wässerige Lecithinlösung					
	+ 0,1 ccm	Kontrolle	+ 0,25 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle
0,1	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+	±	+
6,0125	±	+	±	+	—	limes
0,0062	—	limes	—	limes	—	—
0,0032	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
$D_{15'}^{38^\circ}$	20—40	40	20—40	40	20—40	40

Aus den mitgeteilten Versuchsreihen geht hervor, daß eine 1%ige methylalkoholisch-wässerige Lösung von Lecithin die diastatische Wirkung stets hemmt.

Dabei ist es gleichgültig, ob man statt der Speicheldiastase zum Versuch Pankreasdiastase wählt. Von den zahlreich ausgeführten Versuchen will ich nur einen als Beispiel anführen.

Tabelle VI.

Einfluß des Lecithins auf die Pankreasdiastase.

Menge des Pankreas-extraktes	1 %ige methylalkoholisch-wässerige Lecithinlösung + 0,1 ccm		+ 0,25 ccm		+ 0,5 ccm	
	Versuch 1	Kontrolle	Versuch 2	Kontrolle	Versuch 3	Kontrolle
0,5	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+	+
0,062	±	+	±	+	limes	+
0,032	—	limes	—	limes	—	limes
0,016	—	—	—	—	—	—
0,008	—	—	—	—	—	—
0,004	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{30'}$	40—80,6	80,6	40—80,6	80,6	40	80,6

Ein anderes Verhalten zeigte das Lecithin, wenn man die im Serum enthaltene Diastase zu dem Versuch heranzog.

Bei Verwendung von Serumdiastase ergab sich nämlich, daß eine methylalkoholisch-wässerige Lecithinlösung in einem Falle ohne Einfluß war, im andern die Wirkung der Serumdiastase deutlich aktivierte. Hierfür führe ich zwei Versuchsreihen als Beleg an:

Tabelle VII.

Einfluß des Lecithins auf die Serumdiastase.

Menge des Kaninchen-serums	1 %ige methylalk.-wässerige Lecithin-lösung			Kon-trolle	1 %ige methylalk.-wässerige Lecithin-lösung			Kon-trolle
	0,5 ccm	0,25 ccm	0,1 ccm		0,5 ccm	0,25 ccm	0,1 ccm	
1,0	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+	+	+
0,125	limes	limes	limes	limes	limes	limes	limes	limes
0,062	—	—	—	—	—	—	—	—
0,032	—	—	—	—	—	—	—	—
0,016	—	—	—	—	—	—	—	—
0,008	—	—	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{15'}$	2	2	2	2	2	2	2	2

Tabelle VIII.

Einfluß des Lecithins auf die Serumdiastase.

Menge des Kaninchen-serums	1 %ige methylalkoholisch-wässerige Lecithinlösung		
	+ 0,5 ccm	0,25 ccm	Kontrolle
1,0	+	+	+
0,5	+	+	+
0,25	+	+	+
0,125	+	+	±
0,062	limes	limes	—
0,032	—	—	—
0,016	—	—	—
0,008	—	—	—
$D^{38°}_{24h}$	40	40	20—40

Während also die in Tabelle VII enthaltenen Versuchsreihen keinen Einfluß des Lecithins erkennen lassen, ist bei den Versuchsreihen der Tabelle VIII eine deutliche Aktivierung wahrzunehmen.

Man konnte nun daran denken, daß das Lecithin im Serum ein für diese Entfaltung seiner Wirksamkeit besonders günstiges Milieu findet, und daß deshalb, während in allen anderen Fällen stets eine Hemmung zustande kam, im Serum eine Förderung erzielt wurde. Vielleicht war der günstige Einfluß des Serums so zu erklären, daß es das im Lecithin enthaltene hemmende Moment neutralisierte, so daß nur das fördernde zum Ausdruck kam. War diese Vermutung richtig, so mußte dieses sich besonders dann zeigen, wenn man Serum mit Lecithin mischte und dieses Serum-Lecithingemisch auf die Diastase wirken ließ.

Nun wissen wir aber aus den Untersuchungen von Wohlgemuth[1]), daß das Serum allein schon die diastatische Kraft stark aktiviert, weit stärker als die dem Serum entsprechende Kochsalzmenge, und daß die im Serum enthaltene aktivierende Substanz kochbeständig und alkohollöslich ist. Sollte nun der Einfluß von einem Gemisch von Serum und Lecithin auf die Diastase untersucht werden, so mußte gleichzeitig eine Kontrolle mit nativem Serum ausgeführt werden.

Um mich von der aktivierenden Wirkung des Serums auf die Speicheldiastase zu überzeugen, führte ich zwei Versuche mit dem frisch entnommenen Hundeserum aus.

[1]) J. Wohlgemuth, diese Zeitschr. 33, 303, 1911.

Tabelle IX.

Einfluß von Serum allein auf die Diastase.

Menge des Speichels	Versuch 1 + 0,5 ccm Serum (1:10)	Versuch 2 + 0,5 ccm Serum (1:10)	Kontrolle + 0,5 ccm 0,9% NaCl
0,25	+	+	+
0,125	+	+	+
0,062	+	+	+
0,032	+	+	+
0,016	+	+	limes
0,008	+	+	—
0,004	limes	limes	—
0,002	—	—	—
	$D_{15'}^{38^\circ}$ 62,5	$D_{15'}^{38^\circ}$ 62,5	$D_{15-30'}^{38^\circ}$ 15,6

Das Serum hat also ein die Diastase stark aktivierendes Vermögen.

Mit diesem Serum stellte ich nun so das Lecithin-Serumgemisch her, daß ich in einem Reagensglas 0,3 g Lecithin abwog und dazu 3,0 ccm Serum zufügte. Unter starkem Schütteln wurde für eine gleichmäßige Verteilung des Lecithins im Serum gesorgt und diese Emulsion auf ihr Verhalten gegenüber der Diastase geprüft. Wenn das Lecithin in Gegenwart des Serums eine aktivierende Wirkung ausübte, so mußte natürlich die Aktivierung des Gemisches stärker sein als die Aktivierung des Serums allein.

Andererseits wenn das Lecithin auch hier eine Hemmung bewirkte, so mußte der Effekt in der Lecithinreihe ein kleinerer sein als der der Serumreihe. Das Resultat dieses Versuchs war folgendes:

Tabelle X.

Einfluß des Lecithin-Serumgemisches auf die Diastase.

Menge des Speichels	+ 0,5 ccm Lecithin-Serum	+ 0,5 ccm Serum (1:10)	+ 0,5 ccm Lecithin-Serum	+ 0,5 ccm Serum (1:10)
0,1	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+
0,0125	+	+	+	+
0,0062	+	+	+	+
0,0032	±	+	±	+
0,0016	—	limes	—	limes
0,0008	—	—	—	—
	$D_{15'}^{38^\circ}$ 80,6-156,2	$D_{15'}^{38^\circ}$ 156,2	$D_{30'}^{38^\circ}$ 80,6-156,2	$D_{30'}^{38^\circ}$ 156,2

Aus beiden Versuchsreihen geht hervor, daß das Serum-Lecithingemisch im Vergleich zum Serum allein die diastatische Wirkung hemmt.

Es hat sich somit kein Unterschied ergeben, ob man das Lecithin allein oder in Gegenwart von Serum auf die Diastase wirken läßt, stets war eine Hemmung auf die Speicheldiastase zu konstatieren.

II. Einfluß der Phosphatide auf die Diastase.

Die Beeinflussung des diastatischen Prozesses durch die Gegenwart von Phosphatiden ist erst neuerdings in einigen Fällen Gegenstand der Untersuchung gewesen. Als erster hat Centanni[1]) die Beobachtung gemacht, daß, wenn man Organe oder Blut oder Hühnereigelb mit Äther extrahiert und das Extrakt auf die Diastase wirken läßt, der fermentative Prozeß eine deutliche Verstärkung erfährt. Lapidus[2]) kam zu dem Resultat, daß die Diastasewirkung gänzlich unabhängig von den Lipoiden ist. Zu einem ganz ähnlichen Resultat wie Lapidus kam Starkenstein[3]); auch er konnte keinen Einfluß der ätherischen Extrakte von Organen auf die Diastase beobachten und erklärte Centannis Resultat damit, daß die Wirkung der ätherischen Extrakte nicht auf die Wirkung von Lipoiden, sondern auf die Wirkung von Salzen zurückzuführen sei. Diese Erklärung von Starkenstein schien uns aber ganz unwahrscheinlich, zumal wir schon vorher zu dem gleichen Resultat wie Centanni gekommen waren, und wir haben deshalb die Frage noch einmal in Angriff genommen.

Ich berichtete zunächst über die Resultate, die gewonnen wurden mit den Phosphatiden von Organen. Zur Verwendung kamen Leber und Blut.

An erster Stelle untersuchte ich, wie die Phosphatide der Leber auf die Diastase wirken.

Aus der Leber stellte ich mir in der Weise Phosphatid her, daß ich die Leber eines normalen Hundes durch Ausspülen mit physiologischer Kochsalzlösung von sämtlichen Blutbestandteilen befreite, die Leber zerkleinerte und in einer Reibschale fein verrieb. Die so zerkleinerte Substanz wurde mit der 3fachen Menge Äther bei mäßiger

[1]) Centanni, l. c.
[2]) Lapidus, l. c.
[3]) Starkenstein, l. c.

Wärme extrahiert (I. Extrakt), vom Äther befreit und mit der 3fachen Menge absoluten Alkohols behandelt (II. Extrakt). Alsdann wurde der Rückstand mit Petroleumäther (III. Extrakt) und schließlich noch mit Benzol extrahiert (IV. Extrakt).

Der ätherische Extrakt (I) wurde durch Verdunsten vom Äther befreit und von dem Rückstand, der eine harzige Masse bildet, 1 g entnommen und in 20 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung resp. 20 ccm destillierten Wasser aufgeschwemmt. Mit dieser Suspension wurden zahlreiche Versuche angestellt, von denen ich nur je zwei von verschiedener Digestionsdauer hier mitteile.

Tabelle XI.
Einfluß des ätherischen Leberextraktes auf die Diastase.

Menge des Speichels	+ 0,5 ccm Phosphatidlösung + 5 ccm 1%ige Stärkelösung	+ 1,0 ccm Phosphatidlösung + 5 ccm 1%ige Stärkelösung	Kontrolle: + 0,5 ccm 0,9% NaCl + 5 ccm 1%ige Stärkelösung
0,05	+	+	+
0,025	+	+	+
0,0125	+	+	+
0,0062	+	+	limes
0,0032	limes	limes	—
0,0016	—	—	—
0,0008	—	—	—
$D^{38°}_{15'}$	80,6	80,6	40

Tabelle XII.

Menge des Speichels	+ 0,5 ccm Phosphatidlösung + 5 ccm 1%ige Stärkelösung	+ 0,5 ccm dest. Wasser + 5 ccm 1%ige Stärkelösung
0,05	+	+
0,025	+	+
0,0125	+	+
0,0062	+	limes
0,0032	limes	—
0,0016	—	—
0,0008	—	—
$D^{38°}_{30'}$	80,6	40

Aus beiden Tabellen geht hervor, daß die Speicheldiastase durch eine Aufschwemmung von Phosphatiden der Leber in physiologischer Kochsalzlösung ganz erheblich aktiviert wird, und zwar erfährt in sämtlichen Versuchen die Diastasewirkung unter dem Einfluß der Phosphatide eine Zunahme um 100%.

Bezüglich der Technik der Ausführung und der Beendigung dieser Versuche sei mitgeteilt, daß während der Digestion sämtliche Gläschen gleichmäßig geschüttelt wurden, und zwar aus dem Grunde, weil durch den Zusatz der trüben Phos-

phatidlösung die in der Lösung herumschwimmenden Suspensionen sonst das Ferment zu Boden gerissen und es in seiner Tätigkeit beeinträchtigt hätten. Nach Ablauf der Frist wurden wie üblich die Gläschen mit Wasser aufgefüllt und nun zu den Kontrollreihen stets die gleichen Mengen Phosphatid zugesetzt wie zu den Hauptreihen, weil auch die Phosphatide ebenso wie das Lecithin ein Teil des Jods mit Beschlag belegen und mit der Stärke nicht in Verbindung treten lassen. Diese Kautelen wurden bei sämtlichen Versuchen, in denen ich den Einfluß der Phosphatide auf die Diastase studierte, beobachtet.

Mein Befund also, daß der ätherische Extrakt einer Leber die Diastasewirkung deutlich verstärkt, steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Centanni.

Das Resultat mit dem alkoholischen Extrakt (II) der Leber war indes stets ein negatives. Hier wurde in der gleichen Weise verfahren wie mit dem ätherischen Extrakt.

Der Alkohol wurde auf dem Wasserbad eingeengt, der Rückstand weiter getrocknet und von der zurückbleibenden harzigen Masse 10 g in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung resp. 20 ccm destilliertem Wasser aufgeschwemmt. Davon wurde je ein aliquoter Teil den Versuchsreihen zugesetzt und der Einfluß auf die Diastase beobachtet. Es zeigte sich aber niemals eine Beeinflussung der Diastase, weder im fördernden noch im hemmenden Sinne. Ich verzichte darum auf eine Wiedergabe der verschiedenen Versuche.

Da man annehmen mußte, daß durch Extraktion mit Äther allein der Gehalt der Leber an Phosphatiden nicht völlig erschöpft war und aus dem Versuch mit dem alkoholischen Extrakt hervorgeht, daß von Phosphatiden kaum etwas in den Alkohol übergegangen war, so wurde versucht, der Leber zunächst mit Petroleumäther und dann mit Benzol weitere Mengen von Phosphatiden zu entziehen.

Das Petroleumätherextrakt (III) stellte ich in der Weise her, daß ich den Leberrückstand mit 300 ccm Petroläther auf dem Wasserbad unter Benutzung eines Rückflußkühlers mehrere Stunden erhitzte und dann bis zum nächsten Tage stehen ließ. Alsdann wurde abfiltriert, aus dem Filtrat der Petroläther verjagt und der Rückstand aufbewahrt. Das Leberpulver

unterzog ich dann einer vierten Extraktion, und zwar mit Benzol in der gleichen Weise wie mit Petroläther. Die in Lösung gegangenen Mengen wurden abfiltriert, das Benzol verjagt und der Benzolrückstand mit dem Petrolätherrückstand vereinigt.

Von den vereinigten Rückständen wurde 0,1 g entnommen und in 40 ccm 96%igem Alkohol durch Erwärmen gelöst. 1 ccm der alkoholischen Lösung wurde mit 19 ccm destilliertem Wasser verdünnt. Diese Mischung wurde nun auf ihr Verhalten gegenüber der Diastase geprüft bei verschiedener Versuchsdauer. Das Resultat war folgendes:

Tabelle XIII.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm Phosphatid	Kontrolle: + 0,1 ccm H_2O, nachträglich + 0,1 Phosph.	+ 0,25 ccm Phosphatid	Kontrolle: + 0,25 ccm H_2O, nachträglich + 0,25 Phosph.	+ 0,5 ccm Phosphatid	Kontrolle: + 0,5 ccm H_2O, nachträglich + 0,5 Phosph.	+ 1,0 ccm Phosphatid	Kontrolle: + 1 ccm H_2O, nachträglich + 1,0 Phosph.
0,05	+	+	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+	+	+	+	+
0,0125	limes	limes	limes	limes	+	+	+	+
0,0062	—	—	—	—	limes	limes	limes	limes
0,0032	—	—	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—	—	—
$D_{15'}^{38^\circ}$	20	20	20	20	40	40	40	40

Aus den mitgeteilten Versuchsreihen geht hervor, daß bei einer Versuchsdauer von 15 Minuten die Diastase durch die in Petroläther resp. Benzol übergehenden Phosphatide nicht in irgendeiner Weise beeinflußt sind, während die in Äther übergehenden Phosphatide eine deutliche Aktivierung schon nach 15 Minuten langer Versuchsdauer erkennen ließen.

Tabelle XIV.

Menge des Speichels	+ 0,25 ccm Phosphatid	Kontrolle: + 0,25 ccm H_2O, nachträglich + 0,5 Phosph.	+ 0,5 ccm Phosphatid	Kontrolle: + 0,5 ccm H_2O, nachträglich + 0,5 Phosph.
0,025	+	+	+	+
0,0125	+	+	+	+
0,0062	+	+	+	+
0,0032	+	limes	+	limes
0,0016	limes	—	limes	—
0,0008	—	—	—	—
0,0004	—	—	—	—
$D_{30'}^{38^\circ}$	156,25	80,6	156,25	80,6

Bei $^1/_2$stündiger Versuchsdauer ergab sich hingegen eine deutliche Aktivierung von gleichem Umfang wie mit dem ätherischen Extrakt (I) bei der nämlichen Versuchsdauer. Der Unterschied zwischen dem Extrakt I und dem Extrakt III und IV dürfte wohl mehr ein quantitativer als ein qualitativer sein. Denn wenn ich schwächere Lösungen von Phosphatiden auf die Diastase wirken ließ unter Verwendung einer Versuchsdauer von 30 Minuten, bei der ich, wie die vorhergehende zeigt, eine deutliche Aktivierung konstatieren konnte, so blieb diese Aktivierung entweder gänzlich aus oder sie war nur ganz schwach zu erkennen. Das beweist folgende Versuchsreihe:

Tabelle XV.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm Phosphatid	Kontrolle	+ 0,25 ccm Phosphatid	Kontrolle	+ 0,5 ccm Phosphatid	Kontrolle
0,05	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	±	+	±
0,0125	limes	limes	limes	—	limes	—
0,0062	—	—	—	—	—	—
0,0032	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{30'}$	20	20	20	10—20	20	10—20

Man konnte nun daran denken, daß für die Phosphatidlösung von sehr schwacher Konzentration die Versuchsdauer von 30 Minuten noch zu kurz war, um eine Aktivierung in die Erscheinung treten zu lassen.

Deshalb untersuchte ich, ob es gelingt mit schwachen Phosphatidlösungen, die sich bei 30'-Versuchen als fast indifferent erwiesen hatten, bei 24stündiger Versuchsdauer einen Effekt zu erzielen. Das Ergebnis war indes ein negatives, wie folgende Tabelle (s. Tabelle XVI) beweist.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß eine zu schwache Phosphatidlösung auch bei 24stündiger Versuchsdauer keinen Einfluß auf die Diastase auszuüben vermag.

Die bisher mitgeteilten Versuche hatten ergeben, daß die durch Äther, Petroläther und Benzol extrahierbaren Phosphatide der Leber einen aktivierenden Einfluß auf die Diastase auszuüben imstande sind. Es war nun von Interesse festzustellen, ob auch die in Aceton übergehenden Stoffe der

Leber imstande sind, in der gleichen Weise das diastatische Ferment zu fördern.

Tabelle XVI.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm Phosphatid	+ 0,25 ccm Phosphatid	+ 0,5 ccm Phosphatid	Kontrolle: 3 Reihen Kontrollen waren ganz gleich, nachträglich entsprechende Menge Phosphatid zugesetzt
0,1	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+
0,0125	limes	limes	limes	limes
0,0062	—	—	—	—
0,0032	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—
$D^{38°}_{24h}$	200	200	200	200

Zu dem Zwecke wurde frische, vom Blut befreite Hundeleber fein zerkleinert, in der Reibschale verrieben und der Brei mit Aceton extrahiert.

Nach 24stündigem Stehen wurde abfiltriert, das Filtrat auf dem Wasserbade vom Aceton befreit und der dunkelbraune harzige Rückstand in folgender Weise zum Versuch verwendet.

0,2 g des Rückstandes wurde in 10 ccm 96%igem Alkohol durch Erhitzen gelöst und 1 ccm davon mit 19 ccm destilliertem Wasser verdünnt. Hiervon wurde ein aliquoter Teil entnommen und mit ihm in der gleichen Weise ein Versuch angestellt, wie mit den anderen Rückständen. Das Resultat war folgendes.

Tabelle XVII.

Versuch mit 1%iger Phosphatidlösung.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm Phosphatid	Kontrolle	+ 0,25 ccm Phosphatid	Kontrolle	+ 0,5 ccm Phosphatid	Kontrolle
0,05	+	+	+	+	+	+
0,025	±	+	±	+	±	+
0,0125	—	limes	—	limes	—	limes
0,0062	—	—	—	—	—	—
0,0032	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
0,0004	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{15'}$	10—20	20	10—20	20	10—20	20

Aus dem Versuche geht hervor, daß selbst ganz schwache Zusätze von der alkoholisch-wässerigen Phosphatidlösung die Diastase hemmen. Wählte ich die Konzentration stärker, so ändert sich damit auch nichts in dem Effekt, auch mit einem 1%igen alkoholisch-wässerigen Gemisch erhielt ich nur hemmende Wirkung, wie aus folgender Tabelle hervorgeht.

Tabelle XVIII.

Versuch mit 1%iger Phosphatidlösung.

Menge des Speichels	+0,1 ccm Phosphatid	Kontrolle	+0,25 ccm Phosphatid	Kontrolle	+0,5 ccm Phosphatid	Kontrolle
0,05	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	±	+	limes	+
0,0125	limes	limes	—	limes	—	limes
0,0062	—	—	—	—	—	—
0,0032	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{15'}$	20	20	10—20	20	10	20

Andererseits habe ich noch schwächere Gemische wie ein 0,05%iges auf die Diastase einwirken lassen, doch ergab sich auch hier nichts anderes als eine Hemmungserscheinung, allerdings in einem der schwachen Konzentration entsprechend geringeren Grade.

Einfluß der Extrakte aus Leberpreßsaft und aus Serum auf die Diastase.

Um festzustellen, ob auch Phosphatide aus einem Organ in den Preßsaft übergehen, stellte ich mir Lebersaft in der Weise her, daß ich frische, vom Blut befreite Hundeleber zerkleinerte und in einer Handpresse unter Benutzung von Buchnerschem Preßtuch auspreßte. Der so gewonnene Preßsaft wurde zunächst auf seine aktivierende Fähigkeit gegenüber Speicheldiastase geprüft mit folgendem Ergebnis:

Tabelle XIX.

Einfluß des Leberpreßsaftes auf die Speicheldiastase.

Menge des Speichels	+ 0,5 ccm Leberpreßsaft + 0,5 ccm 0,9% NaCl	+ 1,0 ccm Leberpreßsaft	Kontrolle: + 1,0 ccm Kochsalz
0,25	+	+	+
0,125	+	+	+
0,062	+	+	+
0,032	+	+	+
0,016	+	+	limes
0,008	limes	+	—
0,004	—	limes	—
$D^{38°}_{15'}$	31,25	62,5	15

Aus den Versuchsreihen geht in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Wohlgemuth[1]) hervor, daß schon geringe Mengen dieses Preßsaftes die Diastasewirkung stark fördern.

[1]) Wohlgemuth, l. c.

Um nun festzustellen, ob der in dem Preßsaft enthaltene Aktivator der Phosphatiden zuzurechnen ist, wurden 20 ccm Preßsaft auf dem Wasserbad zur Trockne eingeengt, der trockene Rückstand mit 40 ccm heißem 96%igem Alkohol extrahiert, der Alkohol abfiltriert und verdunstet.

Der Rückstand wurde wiederum mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und in der üblichen Weise auf seine aktivierende Fähigkeit untersucht.

Tabelle XX.

Einfluß des Leberpreßsaftextraktes auf die Diastase.

Menge des Speichels	+0,1 ccm Extrakt	+0,1 ccm 0,9%NaCl	+0,25 ccm Extrakt	+0,25 ccm 0,9%NaCl	+0,5 ccm Extrakt	+0,5 ccm 0,9%NaCl
0,05	+	+	+	+	+	+
0,025	+	+	+	+	+	+
0,0125	+	+	+	+	limes	+
0,0062	+	+	+	+	—	+
0,0032	limes	+	limes	+	—	+
0,0016	—	limes	—	limes	—	limes
0,0008	—	—	—	—	—	—
0,0004	—	—	—	—	—	—
$D_{15'}^{38^0}$	80,6	156,25	80,6	156,25	20	156,25

Aus den Versuchsreihen geht hervor, daß der Aktivator des Leberpreßsaftes wohl nicht den Phosphatiden zugerechnet werden darf, da auf Zusatz schon ganz geringer Mengen des alkoholischen Extraktes starke Hemmung der Diastasewirkung erfolgte.

Was nun das Serum anbetrifft, so überzeugte ich mich zunächst von der aktivierenden Wirkung frisch gewonnenen Hundeserums und fand auch hier, übereinstimmend mit den von Wohlgemuth mitgeteilten Resultaten, daß schon ganz geringe Mengen desselben die Speicheldiastase aktivieren.

Tabelle XXI.

Einfluß des Serums auf die Speicheldiastase.

Menge des Speichels	+ Serum (1:10) 0,5 ccm	+ Serum (1:10) 0,25 ccm	+ 0,9% NaCl 0,5 ccm
0,062	+	+	+
0,032	+	+	+
0,016	+	+	+
0,008	+	+	limes
0,004	limes	limes	—
0,002	—	—	—
0,001	—	—	—
$D_{15'}^{38^0}$	62,5	62,5	31,25

Von diesem Serum wurden 20 ccm auf dem Wasserbade zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit heißem 96%igen Alkohol extrahiert und der Alkohol nach dem Abkühlen filtriert, aus dem Filtrat wurde der Alkohol verjagt, der Rückstand mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und auf sein Aktivierungsvermögen geprüft.

Tabelle XXII.

Einfluß des Serumextraktes auf die Speicheldiastase.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm Extrakt	+ 0,1 ccm 0,9% NaCl	+ 0,25 ccm Extrakt	+ 0,25 ccm 0,9% NaCl	+ 0,5 ccm Extrakt	+ 0,5 ccm 0,9% NaCl
0,025	+	+	+	+	+	+
0,0125	+	+	+	+	+	+
0,0062	+	+	+	+	+	+
0,0032	±	limes	±	limes	±	limes
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
0,0004	—	—	—	—	—	—
0,0002	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{30'}$	> 80,6	80,6	> 80,6	80,6	> 80,6	80,6

Aus dem Versuch geht hervor, daß die wässerige Aufschwemmung des alkoholischen Extraktes die Speicheldiastase in mäßiger Weise aktiviert. Es geht also nur ein geringer Teil des Aktivators des Serums in den Alkohol über.

Nun lag die Möglichkeit vor, daß andere Lösungsmittel, wie beispielsweise Äther, mehr dazu geeignet sind, die aktivierende Substanz dem Serum zu entziehen. Einen Hinweis darauf bieten bereits die Versuche von Lapidus. Dieser fand nämlich, daß, wenn man Serum mit Äther schüttelt, dieses Serum seine diastatische Wirkung verliert. Ich hielt es zunächst für zweckmäßig, mich von der Richtigkeit dieser Ausgabe in einer Reihe von Vorversuchen zu überzeugen.

Denn wie ich oben gezeigt habe, ist Äther in ganz geringen Mengen schon imstande, die Diastasewirkung zu hemmen.

Ich stellte also die gleichen Versuche wie Lapidus an, indem ich frisches Serum mit Äther lange Zeit im Schütteltrichter behandelte und nach dem Absetzen den Äther von dem Serum trennte.

Hiernach wurde geprüft, ob das mit Äther vorbehandelte Serum gegenüber dem nicht vorbehandelten an Diastase abgenommen hatte und ob sich das Serum vom Hunde ebenso verhält wie vom Kaninchen. Als Versuchsdauer wählte ich 15 Minuten und verwandte für jedes Gläschen 5 ccm 1‰ige Stärkelösung.

Tabelle XXIII.

Diastasewirkung des Serums vor und nach dem Ätherschütteln.

Menge des Kaninchenserums	Vor dem Ätherausschütteln	Nach dem Ätherausschütteln	Menge des Hundeserums	Vor dem Ätherausschütteln	Nach dem Ätherausschütteln
0,5	+	+	0,5	+	+
0,25	+	+	0,25	+	+
0,125	+	+	0,125	+	+
0,062	+	+	0,062	+	±
0,032	+	±	0,032	limes	—
0,016	limes	—	0,016	—	—
0,008	—	—	0,008	—	—
0,004	—	—	0,004	—	—
$D_{30'}^{38°}$	156,2	80—156,2		80	40—80

Es zeigt sich in der Tat, daß die Diastasewirkung des Serums nach Behandlung mit Äther eine schwächere geworden war, allerdings war die Abnahme eine äußerst geringe.

Nun konnte man daran denken, daß der im Serum zurückgehaltene Äther diese Abnahme der Diastase vortäuscht, daß in Wirklichkeit die diastatische Kraft die gleiche geblieben war und durch die Gegenwart des Äthers in der Entfaltung ihrer Wirkung gehindert war. Denn ich habe früher zeigen können, daß Äther die Diastasewirkung hemmt (siehe Versuch 4).

Um festzustellen, ob diese Vermutung zutrifft, habe ich das mit Äther behandelte Serum, das eine geringe Abnahme der Diastasewirkung in dem vorigen Versuch gezeigt hatte, vom Äther in der Weise befreit, daß ich längere Zeit durch das Serum Luft durchleitete. Erst als keine Spur mehr vom Äther im Serum nachzuweisen war, wurde ein zweiter Versuch mit dem vom Äther befreiten Serum angestellt. Das Resultat eines solchen Versuchs ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle XXIV.

Menge des Kaninchen-Serums	Natives Serum	Vom Äther befreites Serum	Menge des Hunde-serums	Natives Serum	Vom Äther befreites Serum
0,5	+	+	0,5	+	+
0,25	+	+	0,25	+	+
0,125	+	+	0,125	+	+
0,062	+	+	0,062	+	+
0,032	+	+	0,032	limes	limes
0,016	limes	limes	0,016	—	—
0,008	—	—	0,008	—	—
0,004	—	—	0,004	—	—
$D^{38°}_{30'}$	156,2	156,2	$D^{38°}_{30'}$	80	80

Die Hemmung in dem ätherhaltigen Serum ist somit einzig und allein auf die Gegenwart des Äthers zurückzuführen, nicht auf die Entziehung der Lipoide des Serums, wie Lapidus meint; denn sonst hätte nach Entfernung des Äthers das Serum nicht wieder seine frühere diastatische Kraft spontan wiedererlangen können.

Die Schwankungen in der Abnahme des Serums durch Behandeln mit Äther, wie sie Lapidus beobachtete, haben nicht das Geringste zu tun mit dem schwankenden Gehalt des Serums an Lipoiden, sondern nur mit dem schwankenden Vermögen des Serums, Äther zu binden. Daß für Serum ein viel größeres Löslichkeitsvermögen für Äther besteht als für Wasser, ist einleuchtend, und ebenso daß dieses Löslichkeitsvermögen des Serums für Äther je nach seinem Gehalt an Lipoiden mehr oder weniger groß ist. Es dürften damit alle weiteren Erörterungen, die Lapidus an die Lipoide des Serums knüpft und an ihre Beziehungen zur Diastasewirkung, hinfällig sein.

Was ich für das Serum festgestellt habe, gilt in noch weit stärkerem Maße für den Speichel und für den Pankreassaft. Wenn man Speichel oder Pankreassaft mit Äther behandelt, den Äther von den Sekreten trennt und nun in den noch ätherhaltigen Sekreten die Diastase quantitativ bestimmt, beobachtet man ebenfalls wie beim Serum eine Hemmung.

Entfernt man dagegen die in den Sekreten verbliebenen Ätherreste mittels Luftdurchleiten, so zeigen die Sekrete wiederum die nämliche diastatische Kraft wie vor der Behandlung mit

Äther. Hierfür führe ich je einen Versuch mit Speichel und mit Pankreassaft an.

Tabelle XXV.

Diastasewirkung des Speichels vor und nach dem Ätherausschütteln.

Menge des Speichels	Nativer Speichel	Speichel mit Äther geschüttelt	Der mit Äther behandelte Speichel vom Äther befreit
0,1	+	+	+
0,05	+	+	+
0,025	+	+	+
0,0125	+	limes	+
0,0062	limes	—	limes
0,0032	—	—	—
0,0016	—	—	—
$D_{1h}^{38^\circ}$	40	20	40

Tabelle XXVI.

Diastasewirkung des Pankreassaftes vor und nach dem Ätherausschütteln.

Menge des Pankreassaftes	Nativer Saft	Mit Äther behandelt	Nativer Saft	Mit Äther behandelt	Nativer Saft	Mit Äther behandelt
0,032	+	+	+	+	+	+
0,016	+	+	+	+	+	+
0,008	+	+	+	+	+	+
0,004	+	+	+	+	+	+
0,002	+	limes	+	limes	+	+
0,001	limes	—	limes	—	+	limes
0,0005	—	—	—	—	limes	—
0,00025	—	—	—	—	—	—
	$D_{30'}^{38^\circ}$ 250	125	$D_{1h}^{38^\circ}$ 250	125	$D_{1^1/_2h}^{38^\circ}$ 500	250

Nun hat Lapidus weiter beobachtet, daß Serum, das vorher mit Äther behandelt war, sich dem Lecithin gegenüber ganz anders verhält als natives Serum, indem es nunmehr durch Lecithin aktiviert wird. Da ich in dem vorigen Versuch zu einem direkt entgegengesetzten Resultat gekommen war, habe ich auch diese Versuche von Lapidus nachgeprüft, indem ich frisches Serum vom Kaninchen mit Äther längere Zeit schüttelte, das Serum vom Äther trennte und nun dieses Serum

allein und in Gegenwart von Lecithin auf seine diastatische Kraft prüfte. Dabei kam ich zu folgendem Resultat.

Tabelle XXVII.
Einfluß des Lecithins auf das mit Äther behandelte Serum.

Menge des Serums	+0,1 ccm Lecithin	+0,1 ccm H_2O	+0,25 ccm Lecithin	+0,25 ccm H_2O	+0,5 ccm Lecithin	+0,5 ccm H_2O
1,0	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+
0,25	±	±	±	±	±	±
0,0125	—	—	—	—	—	—
0,062	—	—	—	—	—	—
0,032	—	—	—	—	—	—
0,016	—	—	—	—	—	—
0,008	—	—	—	—	—	—
$D_{30'}^{38^\circ}$	1—2	1—2	1—2	1—2	1—2	1—2

Aus den einzelnen Versuchsreihen geht hervor, daß in keinem einzigen Falle das Lecithin die Diastase gefördert hat, eher war das Gegenteil, eine schwache Hemmung, zu konstatieren. Die Lecithinlösung hatte ich mir so hergestellt, daß ich, von einer 10%igen methylalkoholischen Lecithinlösung ausgehend, mir eine 1%ige wässerige Lecithinlösung herstellte. Hierzu verwandte ich zunächst destilliertes Wasser.

Da man nun daran denken konnte, daß das Lecithin in Gegenwart von Kochsalz auf die Serumdiastase anders wirken könnte, wurden die gleichen Versuche mit einer 1%igen Lecithinlösung in physiologischer Kochsalzlösung ausgeführt.

Tabelle XXVIII.

Menge des Serums	+0,1 ccm Lecithin	Kontrolle	+0,25 ccm Lecithin	Kontrolle	+0,5 ccm Lecithin	Kontrolle
1,0	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+
0,125	limes	limes	limes	limes	limes	limes
0,062	—	—	—	—	—	—
0,032	—	—	—	—	—	—
0,016	—	—	—	—	—	—
0,008	—	—	—	—	—	—
$D_{30'}^{38^\circ}$	2	2	2	2	2	2

Aber auch hier zeigte sich in keinem Falle eine fördernde Wirkung des Lecithins auf die Serumdiastase.

Endlich untersuchte ich noch das Verhalten des vom Äther mittels Luftdurchblasens befreiten Serums gegenüber dem Lecithin in der gleichen Weise wie das native und das ätherhaltige Serum.

Dabei ergab sich, wie aus folgender Tabelle ersichtlich, daß dieses mit Äther vorbehandelte und vom Äther wieder befreite Serum sich genau so verhält wie das native Serum.

Tabelle XXIX.

Einfluß des Lecithins auf das vom Äther befreite Serum.

Menge des Serums	+0,1 ccm Lecithin	Kontrolle	+0,25 ccm Lecithin	Kontrolle	+0,5 ccm Lecithin	Kontrolle
1,0	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+
0,125	limes	limes	limes	limes	limes	limes
0,062	—	—	—	—	—	—
0,032	—	—	—	—	—	—
0,016	—	—	—	—	—	—
0,008	—	—	—	—	—	—
D	2	2	2	2	2	2

Einfluß der Lipoide des Hühnereis auf die Diastase.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, hat schon Centanni über Versuche mit den Phosphatiden aus Hühnereigelb berichtet. A priori war es ja naheliegend, auch die Phosphatide des Hühnereis zu untersuchen, da ja das Eigelb besonders reich an Phosphatiden ist. Ich habe gleichfalls mir aus dem Hühnereidotter Phosphatide hergestellt und sie auf die Diastase einwirken lassen. Die Darstellung geschah in der Weise, daß Hühnereigelb mit der 3fachen Menge absolutem Alkohol in einer Reibschale gründlichst verrieben, die ganze Mischung in einen Schütteltrichter übertragen und gründlichst geschüttelt wurde. Nach 24stündigem Stehen wurde abfiltriert und aus dem Filtrat durch Erwärmen der Alkohol verjagt.

Von dem gelben harzartigen Rückstand wurde 0,1 g entnommen, in 10 ccm heißem Wasser aufgeschwemmt und hiermit mehrere Versuche ausgeführt.

Ich teile je eine Versuchsreihe mit einer 1 %igen und 0,5 %igen Phosphatidmischung mit.

Tabelle XXX.

Einfluß der Phosphatide des Hühnereidotters auf die Diastase mit 1%iger Phosphatidmischung.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm Phosphatid	+ 0,1 ccm Wasser	+ 0,25 ccm Phosphatid	+ 0,25 ccm Wasser	+ 0,5 ccm Phosphatid	+ 0,5 ccm Wasser
0,1	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+	+	+
0,025	+	limes	+	limes	+	limes
0,0125	limes	—	limes	—	+	—
0,0062	—	—	—	—	limes	—
0,0032	—	—	—	—	—	—
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
$D_{30'}^{38°}$	20	10	20	10	40	10

Tabelle XXXI.

Mit 0,5%iger Phosphatidmischung.

Menge des Speichels	+ 0,1 ccm Phosphatid	+ 0,1 ccm Wasser	+ 0,25 ccm Phosphatid	+ 0,25 ccm Wasser	+ 0,5 ccm Phosphatid	+ 0,5 ccm Wasser
0,1	+	+	+	+	+	+
0,0125	+	+	+	+	+	+
0,0062	+	limes	+	limes	+	limes
0,0032	+	—	+	—	+	—
0,0016	limes	—	limes	—	limes	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
0,0004	—	—	—	—	—	—
0,0002	—	—	—	-	—	—
$D_{30'}^{38°}$	156,25	40	156,25	40	156,25	40

Aus den Versuchen geht mit absoluter Sicherheit hervor, daß die Phosphatide des Eigelbs selbst in ganz schwachen Verdünnungen noch die Diastase fördern, und daß auch starke Konzentration, wie die in der letzten Tabelle verwandte, eine ganz beträchtliche Aktivierung bewirkten. Daß hier eine Salzwirkung oder die Wirkung von Alkali, wie Starkenstein meint, vorliegt, halte ich für gänzlich ausgeschlossen. Denn was den letztgenannten Punkt anbetrifft, so zeigten die einzelnen zur Verwendung gekommenen Gemische stets eine deutliche saure und keine alkalische Reaktion. Wir wissen aber, daß Säuren, seien es anorganische oder organische, selbst bei minimaler Konzentration die Diastase hemmen. Es kann somit die Förderung der diastatischen Kraft keinesfalls bedingt sein durch die Reaktion des ätherischen Extraktes. Auch daß eine

Salzwirkung vorliegen soll, halte ich für ausgeschlossen, denn einmal habe ich den Eidotter mit absolutem Alkohol extrahiert, es konnten demnach höchstens nur Spuren von Salzen aus dem Eigelb in das Extrakt übergegangen sein. Andererseits hat Centanni in unzweifelhafter Weise dargetan, daß wenn man das Extrakt gegen fließendes Wasser dialysiert, es ebenso stark aktivierend wirkt wie vor der Dialyse.

In zweiter Reihe habe ich untersucht, ob die in Eidotter erhaltene aktivierende Substanz auch mit Äther extrahiert werden kann. Zu dem Zweck wurde Eigelb im Schütteltrichter mit der etwa 3fachen Menge Äther längere Zeit geschüttelt, 24 Stunden stehen gelassen und von dem Eigelbrückstand abgegossen. Nach Filtration wurde der Äther verjagt und von dem fettigen Rückstand eine 10%ige und eine 1%ige Aufschwemmung hergestellt und zu den Versuchen verwendet.

Tabelle XXXII.

Einfluß des Ätherextraktes vom Eigelb auf die Diastase.

1. Mit 10%igem Ätherextrakte.

Menge des Speichels	+0,1 ccm Extrakt	+0,1 ccm Wasser	+0,25 ccm Extrakt	+0,25 ccm Wasser	+0,5 ccm Extrakt	+0,5 ccm Wasser
0,025	+	+	+	+	+	+
0,0125	+	+	+	+	+	+
0,0062	+	limes	+	limes	+	limes
0,0032	limes	—	limes	—	limes	—
0,0016	—	—	—	—	—	—
0,0008	—	—	—	—	—	—
0,0006	—	—	—	—	—	—
0,0002	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}$	80,6	40	80,6	40	80,6	40

Tabelle XXXIII.

2. Mit 1%iger Phosphatidmischung.

Menge des Speichels	+0,1 ccm Extrakt	+0,1 ccm Wasser	+0,25 ccm Extrakt	+0,25 ccm Wasser	+0,5 ccm Extrakt	+0,5 ccm Wasser
0,0125	+	+	+	+	+	+
0,0062	+	limes	+	limes	+	limes
0,0032	limes	—	+	—	+	—
0,0016	—	—	—	—	+	—
0,0008	—	—	—	—	limes	—
0,0004	—	—	—	—	—	—
0,0002	—	—	—	—	—	—
0,0001	—	—	—	—	—	—
$D^{38°}_{1h}$	80,6	40	156,25	40	312,5	40

Aus beiden Reihen geht hervor, daß auch in den Äther der im Eigelb enthaltene Aktivator der Diastase übertritt, und zwar zeigte sich hier, daß die 1%ige Aufschwemmung weit wirksamer war als die 10%ige. Auch 0,5%ige und 0,1%ige Aufschwemmungen habe ich auf ihr Verhalten gegenüber der Diastase geprüft und gefunden, daß, während bei der ersteren noch eine deutliche Aktivierung zu erkennen war, die 0,1%ige zu schwach war, um noch einen Effekt zu bewirken.

Zum Schluß sei an der Hand der gewonnenen Resultate noch einmal kurz die Frage erörtert: Ist die Diastasewirkung abhängig von der Gegenwart von Lipoiden? Bang, der diese Frage zuerst aufgeworfen hat, hat sie in bejahendem Sinne beantwortet. Für uns indes liegt keine Veranlassung vor, ihm zuzustimmen. Im Gegenteil unsre Versuche beweisen, daß Lipoide für die Diastasewirkung gänzlich überflüssig sind. Das geht ohne Zweifel aus den Versuchen mit Speichel, Pankreassaft und Serum hervor. Käme den Lipoiden eine ausschlaggebende Rolle bei der Diastasewirkung zu, so hätten jene drei Fermentlösungen nach der Behandlung mit Äther an Wirksamkeit abnehmen müssen. Das traf aber, wenn wir die hemmende Wirkung des Äthers berücksichtigten, niemals zu. Die Diastasewirkung war nach wie vor stets die gleiche.

Über die Beziehungen zwischen Pankreas und Nebennieren.

Von

D. Minami (Tokio).

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Institutes der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 31. Januar 1912.)

Mit 1 Tafel.

Die Frage von der Beziehung der einzelnen Organe untereinander steht gegenwärtig im Mittelpunkt des Interesses. Besonders intensiv hat man sich mit den Tatsachen beschäftigt, die für einen Zusammenhang zwischen Pankreasfunktion und Nebennierenfunktion sprechen.

Auf Grund experimenteller Studien, die sich an die Namen Zülzer, Eppinger, Falta und Rudringer knüpfen, ist man zu dem Resultat gekommen, daß das Pankreas sowohl wie das chromaffine Gewebe sich gegenseitig hemmen, und daß nach Ausfall der Pankreasfunktion (Pankreasexstirpation) das chromaffine System ungehindert und in verstärktem Maße seine kohlenhydratmobilisierende und zuckerbildende Eigenschaft geltend macht und so den Diabetes herbeiführt. Dabei wird vorausgesetzt, daß vom Pankreas eine Substanz produziert wird, die auf das autonome Vagusnervensystem einen Reiz ausübt im Gegensatz zu dem den Sympathicus reizenden Adrenalin. In der Norm paralysiert also diese vom Pankreas auf dem Wege der inneren Sekretion abgegebene — einstweilen allerdings noch rein hypothetische — Substanz, die von der Nebenniere abgesondert wird, und sorgt für den normalen Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels. Über eine andere Beziehung zwischen Pankreas und Nebenniere berichten Pick[1]) und Glaeßner. Sie fanden, daß ein Hund mit einer künstlich angelegten Pankreasfistel

[1]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 7, 323, 1909.

nach Fütterung mit Fleisch einen Pankreassaft sezernierte, der einen mydriatisch wirksamen Bestandteil enthielt, und sind geneigt, denselben für eine dem Adrenalin nahestehende Substanz zu halten.

Sodann beobachteten sie, daß das nämliche Tier, das 19 Tage mit Pankreasfistel gelebt hatte und unter asthenischen Erscheinungen zugrunde gegangen war, schwere Veränderungen an seinen Nebennieren zeigte. Einmal besaßen diese Nebennieren keine blutdrucksteigernde Substanz mehr und zweitens bot auch das histologische Bild ein von dem normalen stark abweichendes Aussehen, insofern, als das chromaffine Gewebe fast vollkommen aus der Marksubstanz verschwunden war. Was nun die Veränderungen der Nebenniere anbetrifft, so hat Wohlgemuth[1]) neuerdings zeigen können, daß das sicherlich nicht für alle Hunde, denen Pankreasfisteln angelegt werden und die unter gleichen Erscheinungen zugrunde gehen, zutrifft. Denn er konnte an vier Beispielen zeigen, daß solche Tiere in ihren Nebennieren reichliche Mengen an blutdrucksteigender Substanz enthielten wie normale Tiere. Auch bezüglich der Ausscheidung von mydriatisch wirksamer Substanz durch Pankreassaft kam er zu einem andern Resultat, insofern als Fleischfütterung keinesfalls immer den von Pick und Glaeßner beobachteten hohen Gehalt des Pankreassaftes an mydriatisch wirksamer Substanz bewirkte, sondern der Saft besaß ganz unregelmäßig, bald nach Verabfolgung von Salzsäure, bald nach Brotfütterung die Fähigkeit, die Froschpupillen zu erweitern. Um diese Verhältnisse genau zu studieren, habe ich eingehende Versuche an Hunden mit Pankreasfisteln angestellt.

Ich untersuchte zunächst, welchen Einfluß die gemischte Kost, bestehend aus Fleischabfällen, Kartoffeln und Gemüseabfällen, auf den Gehalt des Hundepankreassaftes an mydriatisch wirksamer Substanz hat. Die Versuche stellte ich an zwei Hunden an, denen Herr Prof. Bickel nach der Methode von Pawlow eine Pankreasfistel angelegt hatte. Nachdem die Hunde die oben geschilderte Kost zu fressen bekommen hatten, wurde der Saft in einem unter die Fistel gebundenen mit einem Gummischlauch abgeschlossenen Trichter aufgefangen und nach Verlauf von je 1 Stunde abgelassen. Der Saft wurde dann nach Ehrmann unter Benutzung enucleierter Froschaugen auf seine mydriatische Wirksamkeit untersucht. Die einzelnen Grade der Pupillenerweiterung seien in den nachfolgenden Tabellen folgendermaßen bezeichnet: negativ —, etwas +, deutlich ++, stark +++, maximal ++++.

Ich teile zunächst den Versuch mit gemischter Kost an beiden Hunden mit.

---

[1]) J. Wohlgemuth, Charité-Annal. 35, 1911.

Tabelle I.
Mit gemischter Kost.

Zeit nach der Fütterung	Hund I		Hund II	
	Pupillen-erweiterung	Nach der Einwirkung von	Pupillen-erweiterung	Nach der Einwirkung von
1 Std.	++	20 Min.	++	20 Min.
2 „	++	30 „	+++	30 „
3 „	++	30 „	++	30 „
4 „	++	10 „	++	10 „

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß bei beiden Hunden in sämtlichen Saftportionen mydriatisch wirksame Substanz enthalten war.

Doch waren deren Mengen nur geringe; denn man konnte in keinem Falle eine maximale Pupillenerweiterung beobachten.

Sie war mit allen Saftportionen nur eine geringe und änderte sich kaum, auch wenn die Einwirkungsdauer auf die Froschaugen über 2 Stunden ausgedehnt wurde.

Sodann wurde untersucht, wie verschiedene Nahrungsbestandteile die Zusammensetzung des Pankreassaftes bezüglich seines Gehaltes an mydriatisch wirksamer Substanz beeinflussen. Zu dem Zwecke bekamen die Tiere an einem Tage Fleisch, am zweiten Brot, am dritten Milch, am vierten zum Vergleich gemischte Kost zu fressen und am fünften mittels Schlundsonde $^{n}/_{10}$-Salzsäure verabfolgt. Dann wurde der ganze an jedem der 5 Tage sezernierte Saft gemischt auf seine mydriatische Wirkung untersucht. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle II.

Vers.-Nr.	Kost der Hunde	Hund I		Hund II	
		Dauer der Einwirkung	Pupillen-erweiterung	Dauer der Einwirkung	Pupillen-erweiterung
1	Fleisch	15 Min.	++++	15 Min.	++++
2	Brot	1 Std.	++++	1 Std.	++++
3	Milch	45 Min.	++++	30 Min.	++
4	Gemischte Kost	30 „	++	30 „	++++
5	Salzsäure	20 „	++	30 „	+

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß kaum ein Unterschied besteht in der Art der Nahrung und in der Menge der mydriatisch wirksamen Substanz. Denn sowohl der Milch- wie der Brotsaft bewirkten in dem gleichen Maße wie der Fleisch-

saft eine maximale Pupillenerweiterung. Allerdings waren in dem Fleischsaft bereits nach Verlauf von 15 Minuten die Pupillen maximal erweitert, nach Milch erst nach 45 Minuten und nach Brot nach 1 Stunde. Bemerkenswerterweise aber hatte die gemischte Kost, obwohl sie doch aus Fleisch, Fett und Kohlenhydrat zusammengesetzt war, einen Saft geliefert, der nur eine schwache Pupillenerweiterung bewirkte, und die Fütterung mit Salzsäure ein ebenso mydriatisch wirksames Produkt.

Um nun festzustellen, ob die Verhältnisse stets die gleichen sind oder ob sie sich von Tag zu Tag ändern, habe ich beide Hunde mehrere Tage mit Milch gefüttert und den sezernierten Saft auf die enucleierten Froschaugen einwirken lassen. Dabei beobachtete ich folgendes:

Tabelle IIIa.
Hund I.

Anzahl der Tage	Fleischfütterung		Brotfütterung		Milchfütterung	
	Menge des Saftes	Grad der Pupillen-erweiterung	Menge des Saftes	Grad der Pupillen-erweiterung	Menge des Saftes	Grad der Pupillen-erweiterung
1	67,4	—	21,8	+	11,6	+
2	39,5	+	13,5	++++	15,8	+
3	20,4	+++	16,7	+	23,1	++++
4	25,9	++++	26,4	+	22,1	+++

Tabelle IIIb.
Hund II.

Anzahl der Tage	Fleischfütterung		Brotfütterung		Milchfütterung	
	Menge des Saftes	Grad der Pupillen-erweiterung	Menge des Saftes	Grad der Pupillen-erweiterung	Menge des Saftes	Grad der Pupillen-erweiterung
1	10,6	—	12,8	++++	2,6	+
2	9,6	+	3,8	++++	1,4	+
3	4,0	++++	8,7	+	3,9	++++
4	2,6	+++	9,2	+	2,1	+++

Nach Fleischfütterung zeigten sich in den einzelnen Saftportionen ebenso häufig Schwankungen in dem Gehalt an mydriatisch wirksamer Substanz wie nach Brot- und Milchnahrung, und zwar bewegten sich die Ausschläge zwischen

maximal und fast negativ nach Fleischnahrung ebenso wie nach Brotnahrung und nach Milchnahrung. Einen Unterschied in dem Sinne, wie ihn Pick und Glaeßner angeben, daß nach Fleischnahrung besonders viel mydriatisch wirksame Substanz durch den Pankreassaft ausgeschieden wird, habe ich nicht beobachten können.

Es war nun von Interesse zu untersuchen, ob sich auch an ein und demselben Tage bei einer ganz bestimmten Nahrung derartige Schwankungen in der Menge der mydriatisch wirksamen Substanz beobachten lassen. Zu dem Zwecke verfütterte ich an beide Hunde frisches Fleisch, fing den Saft nach Verlauf von je 1 Stunde auf und untersuchte jede Portion für sich auf ihre mydriatische Wirkung mit folgendem Resultat.

Tabelle IV.

Nummer des Saftes	Hund I		Hund II	
	Menge des Saftes	Erweiterung der Pupille	Menge des Saftes	Erweiterung der Pupille
1	24,9	+	5,7	+
2	18,6	+	7,4	+
3	20,9	—	2,4	+
4	17,1	++++	1,6	++++
5	7,4	++++	0,9	+++

Aus beiden Versuchsreihen geht hervor, daß neben Portionen mit maximaler Wirkung sich solche mit minimaler finden.

Wir beobachten also an ein und demselben Tage schon ganz enorme Schwankungen nach Fleischfütterung.

Ganz ähnliche Verhältnisse in den Schwankungen ergaben sich, wenn ich an beide Versuchstiere Brot oder Milch verfütterte.

Tabelle V.

Versuch mit Brotfütterung.

Nummer des Saftes	Hund I		Hund II	
	Menge des Saftes	Erweiterung der Pupille	Menge des Saftes	Erweiterung der Pupille
1	12,2	++++	5,4	++++
2	9,5	++++	7,4	+++
3	15,7	+	7,8	++
4	10,7	—	1,4	+
5	9,0	+	5,3	++

Tabelle VI.

Versuch mit Milchfütterung.

Nummer des Saftes	Hund I		Hund II	
	Menge des Saftes	Erweiterung der Pupille	Menge des Saftes	Erweiterung der Pupille
1	7,4	+	1,6	+
2	6,6	+	1,0	+
3	18,6	++	2,1	++++
4	3,8	++	1,0	+++
5	7,4	+	1,6	+

Auch hier sehen wir ganz deutlich erhebliche Schwankungen in den einzelnen Saftportionen an mydriatischer Substanz. Schwankungen, die sich bewegen zwischen $\pm$ und ++++. Also auch bei der genaueren Analyse der einzelnen Saftportionen hat sich kein Unterschied zugunsten des nach Fleisch produzierten Saftes erkennen lassen.

Hiernach untersuchte ich, ob die Quantitäten des sezernierten Saftes von Einfluß auf die Stärke der mydriatisch wirkenden Substanz sind. Denn von den Fermenten im Pankreassaft wissen wir, daß ihre Menge eine um so größere ist, je konzentrierter der Pankreassaft ist, und eine um so kleinere, je mehr Saft sezerniert wird. Hiernach lag es nahe, ähnliche Verhältnisse für die mydriatisch wirkende Substanz zu vermuten.

Bezüglich der drei Nahrungssorten Fleisch, Brot und Milch hatte sich nichts Derartiges ergeben. Es war darum von Wert festzustellen, ob bei ein und demselben Nahrungsregime sich jene Regelmäßigkeit erkennen lassen würde. Zu dem Zwecke wurden beide Versuchstiere mehrere Tage mit gemischter Kost gefüttert, der Saft 2 Stunden lang gesammelt und dann sofort auf seine pupillenerweiternde Eigenschaft untersucht. Das Ergebnis ist aus folgender Tabelle ersichtlich.

Tabelle VII.

Zeit der Sekretion	Hund I		Hund II	
	Menge des Saftes	Grad der Pupillenerweiterung	Menge des Saftes	Grad der Pupillenerweiterung
2 Std.	21,7	++++	4,5	++++
2 „	13,5	++++	2,0	+++
2 „	26,4	+	12,9	+
2 „	12,0	+	10,6	+

Aus der Tabelle geht hervor, daß zwischen den Mengen des Sekretes und der mydriatischen Wirkung keine bestimmten Beziehungen bestehen. In beiden Fällen haben wir bei dem nämlichen Tiere und der gleichen Saftmenge ein grundverschiedenes Resultat in der Wirkung auf die Froschaugenpupille.

Hiernach konnte man schon a priori annehmen, daß sich ebenso wie zur Saftmenge auch zu den abgesonderten Fermentmengen keine sichere Beziehung würde erkennen lassen. Trotzdem schien mir dieser Punkt wichtig genug, daß er einer experimentellen Prüfung unterzogen würde.

Beide Hunde wurden an verschiedenen Tagen mit Fleisch, Brot, Milch, Salzsäure, Bitterwasser und einfachem Wasser gefüttert, die gesamten Saftmengen gesammelt und sowohl auf ihren Trypsingehalt wie auf ihren Diastasegehalt und ihre mydriatischen Fähigkeiten untersucht. Zur Bestimmung der Trypsinmenge bediente ich mich der Fuld-Großschen Methode, zur Bestimmung der Diastasemenge der von Wohlgemuth angegebenen Methode. Das Resultat findet sich in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle VIII.
Bestimmung der Fermentmenge bei verschiedenen Nahrungssorten.

Hund I.

Nummer des Saftes	1h bei 35°. Trypsin in 1 ccm Saft	15 Min bei 38°. Diastase bei 1 ccm Saft	Erweiterung der Pupille
1 Fleisch	250	2000	++++
2 Brot	500	250	+
3 Milch	1000	500	++++
4 Gemischte Kost	1000	250	—
5 Salzsäure	250	125	++++

Tabelle IX.
Hund II.

Nummer des Saftes	1h bei 38°. Trypsin in 1 ccm Saft	15 Min. bei 38°. Diastase in 1 ccm Saft	Erweiterung der Pupille
1 Fleisch	250	125	—
2 Brot	1000	125	+
3 Milch	1000	250	+
4 Gemischte Kost	500	250	+++
5 Salzsäure	1000	125	++

Vergleichen wir die Werte für Trypsin und Diastase mit der Erweiterung der Pupillen, so finden wir auch hier keine Regelmäßigkeit. Denn ganz gleichgültig, ob viel oder wenig Ferment sich im Safte findet, bald zeigten die Pupillen eine maximale, bald eine sehr geringe, bald gar keine Erweiterung. Also auch zu den Fermentmengen steht die mydriatische Wirksamkeit des Pankreassaftes in keiner Beziehung.

Als letzter Punkt kam in Frage, ob die mydriatische Wirksamkeit des Pankreassaftes abhängig ist von der jeweiligen Alkalikonzentration des Sekretes.

Zu diesem Zwecke wurden beide Hunde mit verschiedenen Nahrungsmitteln gefüttert, der gesamte Saft gesammelt und in je 2 ccm desselben die Alkalescenz mit $^{n}/_{10}$-Salzsäure gegen Lackmus titrimetrisch festgestellt. Gleichzeitig ließ ich denselben Saft in der üblichen Weise auf die Froschpupillen einwirken. Das Resultat war folgendes.

Tabelle X.

Name der Nahrungen	Hund I		Hund II	
	Alkalescenz	Erweiterung der Pupille	Alkalescenz	Erweiterung der Pupille
Wasser	2,4	+	2,1	++
Salzsäure	2,3	++	2,2	—
Bitterwasser . .	1,8	++++	2,3	++++
Lullusbrunnen:				
ohne Eisen . .	2,2	++	2,4	++
mit Eisen . .	2,4	++	2,5	±
Fleisch	2,8	+	1,9	—
Milch	1,8	+	1,5	—
Brot	2,2	++++	2,1	++++

Hiernach hat es den Anschein, als ob bei derjenigen Alkalescenz des Saftes, die zur Neutralisation von 2 ccm Sekret 2,1 bis 2,4 ccm $^{n}/_{10}$-Salzsäure erfordert, das Optimum der mydriatischen Wirkung liegt. Denn sowohl bei geringerer wie bei stärkerer Alkalescenz ließ die mydriatische Wirkung deutlich nach.

Ich untersuchte nun, ob Saft, der eine besonders starke Alkalescenz besaß, bei entsprechender Verminderung der Alkalescenz durch Zusatz von $^{n}/_{10}$-Salzsäure an mydriatischer Wirksamkeit zunimmt. Es ergab sich aber in jedem Falle eine deutliche Abschwächung der Wirkung. Diese Abschwächung trat

auch ein, wenn ich umgekehrt schwach alkalischen Saft durch Zusatz von Alkali auf einen höheren, dem optimalen Punkte entsprechenden Alkalescenzgrad brachte.

Endlich wurde geprüft, wie die im Pankreassaft enthaltene mydriatisch wirkende Substanz sich höheren Temperaturen gegenüber verhält. Als Ausgangsmaterial diente eine Saftportion, die eine maximale Pupillenerweiterung schon innerhalb kurzer Zeit bewirkte. Von dieser Portion wurden je 2 bis 3 ccm auf eine Reihe von Reagensgläsern verteilt und sämtliche Gläschen in ein Wasserbad von 60° gestellt. Nach 10 Minuten wurde das erste, nach 20 Minuten das zweite, nach 30 Minuten das dritte, nach 60 Minuten das vierte auf seinen Gehalt an mydriatischer wirksamer Substanz untersucht. Dabei ergab sich, daß noch nach halbstündigem Erwärmen bei 60° die Wirkung die gleiche war wie im nativen Saft, und daß sich erst nach 1 stündigem Erwärmen eine deutliche Abnahme zeigte. Erhitzen im siedenden Wasserbad oder über freier Flamme zerstörte die Substanz innerhalb kurzer Zeit vollständig. Demnach ist die im Pankreassaft enthaltene mydriatische Substanz nicht hitzebeständig.

Pathologisch-anatomische Veränderung der Nebenniere bei Pankreasfistelhunden.

Die beiden Pankreasfistelhunde, die in den obenerwähnten Versuchen verwendet worden waren, lebten über 50 Tage. Der eine Hund wurde am 50. Tage nach Anlegung der Pankreasfistel durch Entblutung getötet; der andere war durch einen Unfall gestorben.

Beide Hunde wurden unmittelbar nach dem Tode seziert.

Die Nebennieren wurden sofort entnommen, ein Teil zur mikroskopischen Untersuchung sogleich in Müllerscher Flüssigkeit getan, der andere Teil zur Herstellung eines Extraktes und zur Prüfung mit Eisenchlorid verwandt.

Beim Betupfen der Schnittfläche mit Eisenchlorid trat die für Adrenalin typische Dunkelgrünfärbung in der Marksubstanz auf, wie bei normalen Nebennieren. Schon daraus war ersichtlich, daß in der Marksubstanz reichliche Mengen an Adrenalin enthalten waren. Ich überzeugte mich dann weiter davon in der Weise, daß ich das restierende Organstückchen in der Reibschale

mit Glassplittern verrieb und mit wenig physiologischer Kochsalzlösung extrahierte. Dieses Extrakt ließ ich dann auf das enucleierte Froschauge einwirken und fand mit dem Nebennierenextrakt sowohl des einen wie des anderen Hundes schon nach wenigen Minuten maximale Pupillenerweiterung.

Diesem biologischen Befund entsprach auch das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung.

a) Hund I.

Makroskopischer Befund: Die Größe beider Nebennieren war gewöhnlich, die Konsistenz, die Schnittfläche der Rinden- und Marksubstanz war normal, nirgends zeigten sich makroskopische Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund: Die fibröse Kapsel zeigte keine Veränderungen, der Blutgehalt des Organs war normal, weder Hyperämie noch Stauung war merkbar, auch in der Rindensubstanz war keine Veränderung zu bemerken.

Die Markzellen waren im allgemeinen etwas aufgequollen, der Zellleib derselben war intensiv mit Chrom gefärbt. In der Rindensubstanz waren einige Markinseln wie in der normalen Hundenebenniere erkennbar.

Lymphocytenanhäufungen in der Marksubstanz waren nicht sichtbar; die Arterien- und Venenwand war ganz intakt, aber in der letzteren waren verhältnismäßig viele Leukocyten vorhanden.

b) Hund II.

Der makroskopische Befund war derselbe wie bei Fall I.

Mikroskopischer Befund: Außer in der Marksubstanz war keine Veränderung sichtbar. Die Markzellen waren auch hier etwas aufgequollen und der Zelleib mit Chrom intensiv gefärbt. Die intensiv gefärbten chromaffinen Zellen waren hier und da manchmal in großen Gruppen zu finden, dagegen in einigen Stellen in der Marksubstanz spärlich vorhanden, während sie bei den gesunden Hundenebennieren regelmäßig angeordnet sind.

Es hat somit die mikroskopische Untersuchung ergeben, daß abgesehen von kleinen, für die vorliegende Frage unwesentlichen Veränderungen in den Nebennieren beider Hunde das chromaffine Gewebe in gut erhaltenem Zustande sich befand, im Gegensatz zu Pick und Glaeßner, die bei ihrem Pankreasfistelhund ein vollkommenes Fehlen der chromaffinen Zellen konstatiert hatten.

Ich komme demnach zu dem Schluß, daß die von Pick und Glaeßner gemachte Beobachtung, daß bei Pankreasfistelhunden das chromaffine Gewebe aus den Nebennieren verschwindet, für die Mehrzahl der Fälle nicht zutrifft. Ebenso habe ich auch im Gegensatz zu jenen Autoren nicht beobachten können, daß nach Fleischfütterung der Pankreassaft der Fistel-

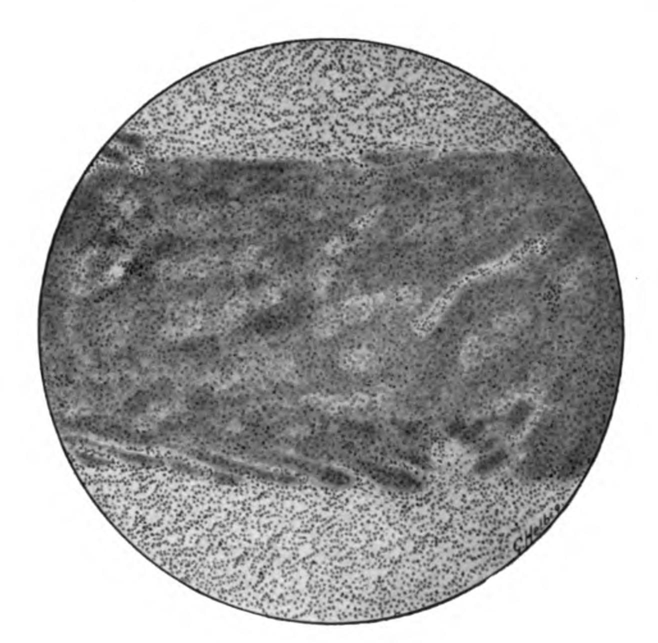


Fig. 1.

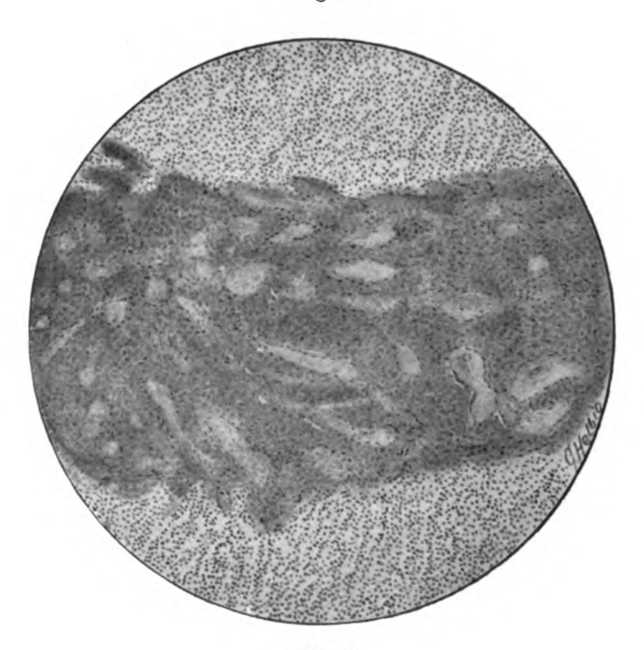


Fig. 2.

Minami,
Beziehungen zwischen Pankreas und Nebennieren.

Verlag von Julius Springer
in Berlin.

hunde mehr mydriatisch wirksame Substanz enthält, als nach anderen Nahrungsbestandteilen. Denn ich fand, daß der nach Brot, nach Milch, nach Salzsäure und nach Mineralwasser sezernierte Saft mitunter ebenso maximale Pupillenerweiterung bewirkte, wie der nach Fleisch produzierte. Dabei herrschte bei allen Nahrungssorten die gleiche Unregelmäßigkeit wie beim Fleischgenuß; bald erzielte man mit dem Saft maximale Pupillenerweiterung, bald ein schwaches, bald sogar ein gänzlich negatives Resultat. Ich kann demnach eine Beziehung zwischen der äußeren Sekretion des Pankreas und der Nebenniere nicht konstatieren. Ich möchte überhaupt in Zweifel ziehen, daß die dem Pankreassaft zukommende mydriatische Wirkung auf die Gegenwart von Adrenalin zurückzuführen ist. Denn einmal gibt es eine Reihe vollkommen andersartiger Substanzen, die die Froschaugenpupillen erweitern, andererseits haben wir bisher nicht den geringsten Anhaltspunkt dafür, daß die pupillenerweiternde Substanz im Pankreassaft nun auch wirklich Adrenalin ist.

Über die Beeinflussung des fettspaltenden Fermentes durch Serum und Organpreßsäfte.

Von

D. Minami (Tokio).

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 31. Janaar 1912.)

Eine wie wichtige Rolle das fettspaltende Ferment im Verdauungstraktus bei der Resorption der Nahrung spielt, ist bekannt, ebenso, daß das fettspaltende Ferment durch die Gegenwart der Galle in seiner Wirkung ganz erheblich gefördert wird. Seine Fähigkeit ist indes nicht auf den Magendarmkanal allein beschränkt, sondern in den Organen selber und im Blute begegnen wir Lipasen, deren fettspaltendes Vermögen ein ganz beträchtliches sein kann. Ob diese Lipasen mit den im Verdauungstraktus sich findenden identisch oder von ihnen verschieden sind, wollen wir dahingestellt sein lassen. Dagegen interessierte uns die Frage, ob die Lipasen an dem Orte ihres Wirkens Bedingungen finden, die sie in ihrer Wirksamkeit begünstigen, d. h. ob die Lipasen durch Preßsaft von Organen und durch Serum aktiviert werden.

Um diese Frage zu entscheiden, war es notwendig, mit Lipasen zu arbeiten, die möglichst frei von Serum und von Organpreßsaft waren. Es war demnach a priori nicht angängig, die Versuche mit einer Lipase auszuführen, die in einem Organpreßsaft oder im Serum selber enthalten war. Denn wir kennen bisher kein Verfahren, das fettspaltende Ferment aus einem solchen Gemisch, wie es ein Organpreßsaft oder Serum darstellt, zu isolieren.

Wir bedienten uns deshalb der im Pankreassaft enthaltenen Lipase und des von Grübler-Dresden in den Handel gebrachten Lipasepräparates. Den Pankreassaft gewannen wir von Hunden mit Pankreasfistel und benutzten ihn meist in ganz frischem Zustand; mitunter aber auch erst, nachdem er mehrere Tage unter Toluol im Eisschrank gestanden hatte. Von dem Grüblerschen Präparat stellten wir uns eine Lösung her, in dem wir 1 g in 10 ccm lauwarmem Wasser aufschwemmten und mit ein paar Tropfen einer 10%igen Natriumcarbonatlösung ganz schwach alkalisch machten.

Dabei löst sich der bis dahin ungelöst gebliebene Rückstand und man erhält so eine klare dunkelbraune Lösung.

Als Objekt der Fettspaltung diente uns eine 1%ige wässerige Monobutyrinlösung, die wir uns meist frisch herstellten.

Im einzelnen führten wir den Versuch so aus, daß wir 2 ccm Pankreassaft resp. 1 ccm Lipaselösung (Grübler) versetzten mit 5 ccm der 1%igen Monobutyrinlösung und das Gemisch auf 2 resp. 24 Stunden in Brutschranktemperatur brachten unter ständiger Verwendung von Toluol zwecks Verhütung der Fäulnis.

Nach Ablauf der Frist wurden die Gläschen herausgenommen und nun unter Zusatz von Phenolphthalein mit $^n/_{20}$-NaOH bis zum Eintritt der Rotfärbung titriert. Die Menge der verbrauchten Natronlauge diente als Maßstab der Fettspaltung.

Bevor wir nun an das Studium der Beeinflussung der Lipase durch Serum und Organpreßsäfte herangingen, war es notwendig festzustellen, ob die in solchen Gemischen enthaltenen Salze an sich einen Einfluß auf die Fettspaltung ausüben können.

Hierüber liegen bereits Untersuchungen von verschiedenen Seiten vor. Pottevin[1]) beobachtete, daß ein Hinzufügen von Salzen zweibasischer Metalle das lipolytische Vermögen von Pankreasmacerationen beträchtlich erhöht. Loevenhart und Peirre[2]) schreiben dem Natriumfluorid eine spezifische hindernde Rolle den Lipasen gegenüber zu (Pankreas und Leberextrakte), während Terroine[3]) angibt, daß die Natriumsalze der Halogenreihe die Spaltungsschnelligkeit des Öls durch Pankreas-

---

[1]) Pottevin, Compl. Acad. d. Soc. 136, 767, 1904.

[2]) Loevenhart und Peirre, Americ. Journ. of Biolog. 2, 397, 1905.

[3]) Terroine, diese Zeitschr. 23, 432, 1910.

saft beträchtlich vergrößern, auch das Natriumfluorid, daß aber meistens von Bedeutung ist die Konzentration, in der man die einzelnen Salze dem Reaktionsgemisch zusetzt. Da Terroine sich bei seinen Versuchen stets des Öls bediente, wir aber mit Monobutyrinlösung zu arbeiten beabsichtigten, war es notwendig festzustellen, ob auch bei Verwendung von Monobutyrin die aktivierende Wirkung der Salze in Erscheinung tritt.

Zu dem Zwecke ließ ich zunächst frischen, aus einer Fistel stammenden Hundepankreassaft auf Monobutyrin einwirken, und zwar in der Weise, daß ich 2 ccm Pankreassaft in einem weiten Reagensglas mit 5 ccm 1%iger Monobutyrinlösung zusammenbrachte und nun mehrere solcher Portionen versetzte mit 1 ccm einer $^n/_1$-, einer $^n/_2$- und einer $^n/_4$-NaCl-, resp. NaBr-, resp. NaJ-, resp. NaF-Lösung. Dem als Kontrolle dienenden Gläschen wurde 1 ccm H_2O zugefügt. Nun kamen sämtliche Portionen in ein Wasserbad von 38° und wurden dort 2 Stunden belassen. Nach Ablauf der Frist wurden sie herausgenommen und mit $^n/_{20}$-NaOH gegen Phenolphthalein als Indicator titriert. Das Resultat sämtlicher Versuchsreihen findet sich in folgender Tabelle übersichtlich zusammengestellt.

Tabelle I.
Versuch mit Pankreassaft.

Versuchsdauer 2 Stunden.

Versuch	Kontrolle + 1 ccm H_2O	NaCl + 1 ccm			NaBr + 1 ccm			NaJ + 1 ccm			NaF + 1 ccm		
		$^n/_1$	$^n/_2$	$^n/_4$	$^n/_1$	$^n/_2$	$^n/_4$	$^n/_1$	$^n/_2$	$^n/_4$	$^n/_1$	$^n/_2$	$^n/_4$
1	1,35 ccm $^n/_{20}$-NaOH	1,75	1,4	1,4	1,75	1,45	1,4	1,7	1,6	1,35	1,0	0,95	1,2
2	0,5 „ „ „	0,7	0,65	0,6	0,75	0,5	0,5	0,7	0,7	0,75	0,4	0,4	—
3	1,4 „ „ „	1,8	1,45	1,4	—	—	—	1,7	1,7	1,4	0,9	0,9	1,2
4	1,0 „ „ „	—	1,2	—	1,2	1,2	1,0	1,2	—	—	—	0,8	—

Aus der Tabelle geht hervor, daß auch bei Verwendung von Monobutyrin die Salze der Halogenreihe einen aktivierenden Einfluß auf die im Pankreassaft enthaltene Lipase ausüben.

Die stärkste Wirkung übt zweifelsohne das Kochsalz aus, dann folgt NaJ, dann NaBr. Fluornatrium dagegen war entweder ohne Einfluß oder hemmte mitunter in geringem Maße die Lipasewirkung. Eine aktivierende Wirkung des Fluornatriums habe ich im Gegensatz zu Terroine bei diesen Versuchen nie beobachten können.

Das gleiche Resultat wie bei den 2stündigen Versuchen wurde bei einer Versuchsdauer von 24 Stunden erzielt. Das beweist folgende Tabelle.

Tabelle II.
Versuch mit Pankreassaft.
Versuchsdauer 24 Stunden.

Versuch	Kontrolle + 1 ccm H_2O	NaCl + 1 ccm			NaBr + 1 ccm			NaJ + 1 ccm			NaF + 1 ccm		
		n/1	n/2	n/4	n/1	n/2	n/4	n/1	n/2	n/4	n/1	n/2	n/4
1	3,5 ccm n/20-NaOH	4,25	4,4	4,1	4,0	3,6	3,3	4,35	4,25	4,2	3,3	3,3	3,2
2	2,0 „ „ „	2,5	2,4	1,4	2,4	2,1	2,0	—	2,2	2,0	—	1,85	1,8
3	2,0 „ „ „	—	2,4	—	—	2,0	2,0	2,3	2,15	—	2,0	1,85	—

Auch hier sehen wir wieder, daß das Kochsalz am stärksten befördert, dann folgt NaJ, dann NaBr, während Fluornatrium entweder hemmt oder ohne Einfluß bleibt.

Es war nun von Interesse, festzustellen, ob auch ein Steapsin anderer Herkunft in der gleichen Weise von den Salzen der Halogenreihe beeinflußt wird. Ich verwandte zu diesen Versuchen das von Grübler-Dresden in den Handel gebrachte Steapsin-Trockenpräparat. 1,0 g dieses Präparates wurde in 10 ccm Wasser aufgeschwemmt und die ziemlich stark sauer reagierende Mischung mit Natriumcarbonat schwach alkalisch gemacht, wobei das Gemisch fast vollkommen klar wird. Hiervon wurde je 1 ccm mit 5 ccm 1%iger Monobutyrinlösung gemischt und dazu n/1-, n/2- und n/4-Lösung von NaCl, NaBr, NaJ und NaF zugesetzt.

Auch hier stellte ich einen 2stündigen und einen 24stündigen Versuch an. Ich teile die Resultate in folgenden beiden Tabellen mit.

Tabelle III.
Versuch mit Steapsin (Grübler).
Versuchsdauer 2 Stunden.

Versuch	Kontrolle + 1 ccm H_2O	NaCl + 1 ccm			NaBr + 1 ccm			NaJ + 1 ccm			NaF + 1 ccm		
		n/1	n/2	n/4	n/1	n/2	n/4	n/1	n/2	n/4	n/1	n/1	n/4
1	1,3 ccm n/20-NaOH	1,4	1,35	1,35	1,4	1,35	1,4	1,4	1,3	1,35	1,4	1,15	1,0
2	1,3 „ „ „	1,35	1,35	1,3	1,35	1,3	1,35	1,3	1,35	1,3	1,1	1,2	1,1

Tabelle IV.
Versuch mit Steapsin (Grübler).
Versuchsdauer über 24 Stunden.

Versuch	Kontrolle + 1 ccm H_2O	NaCl + 1 ccm			NaBr + 1 ccm			NaJ + 1 ccm			NaF + 1 ccm		
		$^n/_1$	$^n/_2$	$^n/_4$	$^n/_1$	$^n/_2$	$^n/_4$	$^n/_1$	$^n/_2$	$^n/_4$	$^n/_1$	$^n/_2$	$^n/_4$
1	2,0 ccm $^n/_{20}$-NaOH	2,1	2,2	2,2	2,0	2,1	2,1	2,0	2,1	2,1	2,0	2,0	1,7
2	2,0 „ „ „	2,1	2,1	2,1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,9	1,6

Aus beiden Versuchen geht hervor, daß das Grüblersche Steapsin viel weniger durch die verwandten Salzlösungen beeinflußt wird, als das Steapsin im Hundepankreassaft.

Doch ließ sich auch hier erkennen, daß NaCl, NaBr und NaJ eine aktivierende Wirkung besitzen, die allerdings ganz schwach war. Fluornatrium schien in einem einzigen Falle die Wirkung zu verstärken, sonst war es ohne Einfluß oder hemmte wie früher die Steapsinwirkung.

Da Terroine nun angibt, daß von wesentlichem Einfluß bei der Fluornatriumwirkung die Konzentration des zugegebenen Fluornatriums ist, habe ich noch besondere Versuche mit Fluornatrium und Steapsin-Grübler angestellt, und zwar verwandte ich wie Terroine Fluornatrium in einer Konzentration von $^n/_{10}$-, $^n/_{32}$-, $^n/_{64}$, also gerade diejenigen Konzentrationen, bei denen Terroine die stärkste aktivierende Wirkung beobachtet hatte. Das Resultat war folgendes.

Tabelle V.
Versuch mit Steapsin bei verschiedenen Konzentrationen des Fluornatriums.
Versuchsdauer 2 Stunden.

Versuch	Kontrolle + 1 ccm H_2O	+ 1 ccm $^n/_{16}$ NaF	+ 1 ccm $^n/_{32}$-NaF	+ 1 ccm $^n/_{64}$-NaF
1	1,5	1,1	1,1	1,2
2	1,5	1,1	1,15	1,3
3	1,45	1,15	1,15	1,25

Aus der Tabelle geht hervor, daß in sämtlichen Konzentrationen das Fluornatrium die Steapsinwirkung deutlich hemmt.

Demnach kann ich die Angaben von Terroine bezüglich des Einflusses von Fluornatrium auf die Steapsinwirkung nicht

bestätigen. Es verhält sich somit die Lipase gegenüber den Salzen der Halogenreihe wie die Diastase. Hier konnte Wohlgemuth[1]) zeigen, daß NaCl, NaBr und NaJ die diastatische Wirkung fördern, während NaF hemmt.

Nach diesen Vorversuchen untersuchte ich den Einfluß von Serum und Organpreßsäften auf das Steapsin. Das Serum gewann ich aus Kaninchenblut, die Organpreßsäfte von dem nämlichen Tier, nachdem ich zuvor die Organe durch Durchspülen mit Kochsalzlösung von sämtlichem Blut befreit hatte. Die Organe wurden dann zerkleinert und mittels einer Handpresse unter Benutzung von Buchnerschem Preßtuch ausgepreßt. Das Serum und die Preßsäfte kamen stets frisch zur Verwendung.

Die Versuche wurden in analoger Weise ausgeführt wie mit den Salzlösungen. 1,0 resp. 2 ccm der Fermentlösung wurden versetzt mit 5 ccm Monobutyrinlösung und dazu je 2 ccm des Serums resp. der Preßsäfte zugefügt.

Alsdann kamen sämtliche Portionen in ein Wasserbad von 38° und blieben darin 2 Stunden. Nach Ablauf der Frist wurden sie herausgenommen und die Acidität in der üblichen Weise mit $^{n}/_{10}$-NaOH bestimmt. Ich teile zunächst einen 2stündigen Versuch mit Steapsin-Grübler mit.

Tabelle VIa.

Versuchsdauer 2 Stunden.

Leberpreßsaft				Serum			
+ 1 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle	+ 1 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle
4,2 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH	3,2	3,0	2,6	2,7	2,0	—	—
4,4 ,, ,, ,,	3,2	2,9	2,6	2,7	2,0	—	—
4,2 ,, ,, ,,	3,1	3,0	2,7	2,6	2,0	—	—

Tabelle VIb.

Muskelpreßsaft				Nierenpreßsaft			
+ 1 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle	+ 1 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle
3,3 ccm $^{n}/_{10}$-NaON	2,5	2,6	2,0	—	—	2,4	2,35
3,5 ,, ,, ,,	2,5	2,5	2,0	—	—	2,5	2,5
3,4 ,, ,, ,,	2,5	2,5	2,0	—	—	—	—

[1]) J. Wohlgemuth, diese Zeitschr. 9, 21, 1909.

Wir ersehen aus der Tabelle, daß die stärkste aktivierende Wirkung der Lebersaft hat, dann folgt der Muskelsaft und das Serum. Der Nierenpreßsaft hingegen ist ohne jeden Einfluß auf die Steapsinwirkung.

Zum besseren Verständnis der Tabelle sei hinzugefügt, daß die Kontrollen sich jedesmal aus zwei nebeneinander laufenden Versuchen zusammensetzten. Handelte es sich beispielsweise um die Feststellung der aktivierenden Wirkung von 1 ccm Leberpreßsaft auf 1 ccm Steapsinlösung, so wurde zur Kontrolle 1 ccm Steapsinlösung + 1 ccm 0,9 % NaCl + 5 ccm Monobutyrinlösung und außerdem 1 ccm Leberpreßsaft + 5 ccm Monobutyrinlösung angesetzt und die für beide Portionen zur Titration verbrauchten Mengen an $^{n}/_{10}$-NaOH addiert.

Die in den mit Kontrolle bezeichneten Rubriken befindlichen Zahlen sind also sämtlich Additionswerte aus zwei Versuchen.

Ich habe alsdann den Versuch auf 24 Stunden ausgedehnt, um zu sehen, ob hierbei die Wirkung des Serums und der Preßsäfte noch eine stärkere ist und teile das Resultat in folgender Tabelle mit.

Tabelle VII.
Versuchsdauer 24 Stunden.

Leberpreßsaft				Muskelpreßsaft				Serum			
+ 1 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle	+ 1 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle	+ 1 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle
5.3 ccm $^{n}/_{10}$ NaOH	4,0	4,3	3,5	4,3	3,3	2,6	2,4	3,6	2,4	2,6	2,1
4,9 ,, ,, ,,	4,0	4,3	3,5	4,2	3,3	2,7	2,45	3,5	2,4	2,3	2,1
5,2 ,, ,, ,,	4,0	4,2	3,5	4,3	3,85	2,6	2,4	3,5	2,5	2,4	2,1

Aus der Tabelle geht hervor, daß bei 24stündiger Versuchsdauer die aktivierende Wirkung stellenweise noch deutlicher zum Vorschein kommt, besonders beim Leberpreßsaft. Doch ändert sich nichts an der Reihenfolge bezüglich der aktivierenden Fähigkeit der einzelnen Organe. Auch bei einer 24stündigen Versuchsdauer aktivierte am stärksten der Lebersaft, dann folgte das Serum und dann der Muskelsaft.

Auch den Einfluß auf das Steapsin des Hundepankreassaftes habe ich untersucht, doch stellten sich hierbei Schwierigkeiten bei der Titration ein, da die Gemische meist stark getrübt und rötlich-gelb gefärbt waren.

Ich teile darum nur einen Versuch bezüglich der aktivierenden Wirkung des Serums mit.

Tabelle VIII.
Versuch mit Hundepankreassaft.

Serumversuch	Nach 2 Stunden				Nach 24 Stunden			
	+ 1 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle	+ 1 ccm	Kontrolle	+ 0,5 ccm	Kontrolle
1	1,6 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH	1,4	1,4	1,3	2,0	1,7	1,6	1,3
2	1,5 „ „ „	1,4	1,4	1,3	1,9	1,7	1,5	1,3

Wir sehen hieraus, daß auch auf die Lipase des Hundepankreassaftes das Serum aktivierend wirkt, doch ist diese Wirkung nicht so ausgesprochen wie bei dem Steapsin-Grübler.

Es hat sich also feststellen lassen, daß das Blut, die Leber und der Muskel Substanzen enthalten, die die Fähigkeit besitzen, die Wirkung des fettspaltenden Fermentes ebenso wie die der Diastase zu aktivieren. Diese Wirkung ist keinesfalls zurückzuführen auf die in ihnen enthaltenen Salze. Welcher Natur diese aktivierenden Stoffe sind, geht aus den mitgeteilten Versuchen nicht hervor, darüber dürften erst weitere Untersuchungen Aufschluß geben.

Dilatometrische Untersuchungen über die Hitzekoagulation und die Lösung des Albumins.

Von

Tullio Gayda.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Turin.)

(Eingegangen am 2. Februar 1912.)

Mit 1 Figur im Text.

Die Erscheinungen, die die Hitzekoagulation der Eiweißkörper begleiten, sind zum Gegenstand zahlreicher physikalisch-chemischer Untersuchungen gemacht worden.

Untersucht wurden besonders die Modifikationen, die einige physikalische Konstanten in der Nähe der Koagulationstemperatur erfahren.

Um einen Beitrag zur Kenntnis dieser letzteren zu liefern, habe ich einige dilatometrische Untersuchungen in dieser Richtung ausgeführt, über die, soweit mir bekannt, bisher in der Literatur nichts veröffentlicht wurde.

Das Dilatometer wurde in der Chemie der Eiweißkörper vor kurzem nur von Galeotti[1]) angewendet, und zwar zur Bestimmung der Volumänderungen, die das Eieralbumin, die Milch und das Blutserum bei der durch Pankreasextrakt und Trypsin bewirkten hydrolytischen Spaltung aufweisen. Er konstatierte, daß dieser Prozeß von einer Volumabnahme der Lösung begleitet ist.

Bei meinen Untersuchungen hielt ich es in erster Linie für interessant, vermittels des Dilatometers die Änderungen zu untersuchen, die das Volumen einer Albuminlösung erfährt, wenn die Temperatur dieser letzteren allmählich bis zur vollständigen Koagulation erhöht wird.

---

[1]) G. Galeotti, Zeitschr. f. physikal. Chem. 76, 105, 1911.

Ich benutzte bei meinen Untersuchungen ein mit einem Hahn mit Quecksilberdichtung versehenes Dilatometer, so wie es in dem Ostwald-Lutherschen[1]) Lehrbuch beschrieben ist. Die Flüssigkeit im Innern des Dilatometers wurde durch ein Stück Eisen in Bewegung gehalten, das in einem zugeschmolzenen Glasröhrchen enthalten war und rhythmisch durch einen Elektromagneten angezogen wurde. Das Dilatometer wurde in einem Wasserbade gehalten, dessen Temperatur sehr langsam erhöht und an einem in Zehntelgrade eingeteilten Thermometer abgelesen wurde. Die Höhe der Flüssigkeit im Capillarrohr des Dilatometers wurde bei jedem 0,5° abgelesen.

Die Vorbereitung des Apparates und alle Korrektionen, die die Wärmeausdehnung des Dilatometers und die Temperatur des aus dem Wasserbade herausragenden Capillarrohrs betrafen, wurden nach den Vorschriften von Ostwald und Luther vorgenommen.

Das Albumin wurde durch Ammoniumsulfat aus dem Eiweiß gefällt und in Wasser gelöst; die Lösung wurde dialysiert und bei 30° konzentriert. Die so erhaltene Lösung enthielt 9,7004 g Albumin in 100 ccm.

Vor jedem Versuch wurde zu je 100 ccm Lösung 1 g NaCl zugesetzt. Dann wurden aus der Albuminlösung vermittels einer Wasserpumpe unter Erwärmen auf 30° die aufgelösten Gase entfernt. Da hierbei eine kleine Menge der Lösung verdunstete, wurde diese wieder auf ihr ursprüngliches Volumen vor dem NaCl-Zusatz gebracht.

Zur Kontrolle bestimmte ich auch die thermische Ausdehnung einer 1%igen NaCl-Lösung.

Die Resultate der Versuche sind in der Tabelle I und in der Fig. 1 (S. 404) zusammengefaßt.

Wenn man die Wärmeausdehnung der Albuminlösung mit derjenigen der NaCl-Lösung vergleicht, so sieht man sofort, daß jene größer als diese ist. Es sei beiläufig hervorgehoben, daß der Zusatz von 1% NaCl die Wärmeausdehnung des destillierten Wassers nicht sehr modifiziert. Aus der Prüfung der Kurven ergibt sich für die Albuminlösung keine erhebliche Veränderung des Volumens bei der Koagulationstemperatur. Die Albuminlösung erfährt, mit steigender Temperatur, eine größere Dilatation als die NaCl-Lösung, folgt aber dabei einer sehr regelmäßigen Kurve.

---

[1]) W. Ostwald und R. Luther, Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physikalisch-chemischer Messungen, S. 203, Leipzig 1910.

Tabelle I.

Temperatur in Grad	Volumen			
	Wasser berechnet nach Thiesen[1])	1 %ige NaCl-Lösung	9,7004 %ige Albuminlösung mit 1 % NaCl	Albumin
15	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000
16	1,000157	1,000166	1,000218	1,000854
17	1,000325	1,000342	1,000442	1,001650
18	1,000505	1,000529	1,000672	1,002393
19	1,000696	1,000727	1,000909	1,003087
20	1,000898	1,000935	1,001152	1,003736
21	1,001111	1,001154	1,001402	1,004339
22	1,001334	1,001383	1,001658	1,004908
23	1,001567	1,001622	1,001921	1,005444
24	1,001810	1,001871	1,002191	1,005953
25	1,002063	1,002130	1,002469	1,006436
26	1,002326	1,002400	1,002755	1,006893
27	1,002598	1,002680	1,003049	1,007335
28	1,002879	1,002969	1,003350	1,007763
29	1,003169	1,003266	1,003659	1,008181
30	1,003469	1,003572	1,003975	1,008591
31	1,003778	1,003887	1,004299	1,008991
32	1,004095	1,004210	1,004630	1,009391
33	1,004421	1,004540	1,004968	1,009793
34	1,004755	1,004878	1,005314	1,010199
35	1,005098	1,005224	1,005667	1,010610
36	1,005449	1,005578	1,006028	1,011025
37	1,005809	1,005940	1,006397	1,011451
38	1,006176	1,006309	1,006774	1,011892
39	1,006552	1,006685	1,007159	1,012346
40	1,006935	1,007068	1,007552	1,012817
41	1,007326	1,007459	1,007953	1,013301
42	1,007725	1,007857	1,008362	1,013805
43	1,008132	1,008262	1,008780	1,014332
44	1,008546	1,008674	1,009206	1,014881
45	1,008968	1,009092	1,009639	1,015452
46	1,009397	1,009516	1,010080	1,016043
47	1,009834	1,009947	1,010528	1,016660
48	1,010279	1,010384	1,010983	1,017304
49	1,010730	1,010828	1,011447	1,017974
50	1,011189	1,011279	1,011919	1,018671
51	1,011655	1,011736	1,012399	1,019390
52	1,012128	1,012199	1,012887	1,020137
53	1,012608	1,012669	1,013383	1,020913
54	1,013095	1,013145	1,013886	1,021716
55	1,013589	1,013627	1,014398	1,022545
56	1,014090	1,014116	1,014918	1,023396
57	1,014597	1,014611	1,015446	1,024275
58	1,015111	1,015113	1,015982	1,025180
59	1,015632	1,015621	1,016525	1,026110
60	1,016160	1,016135	1,017076	1,027063

[1]) M. Thiesen, Wissensch. Abhandlg. d. physikal.-techn. Reichsanstalt 4, 1, 1904.

Tabelle I (Fortsetzung).

Temperatur in Grad	Volumen			
	Wasser berechnet nach Thiesen	1 %ige NaCl-Lösung	9,7004 %ige Albuminlösung mit 1 % NaCl	Albumin
61	1,016695	1,016655	1,017634	1,028034
62	1,017236	1,017181	1,018199	1,029029
63	1,017784	1,017714	1,018771	1,030044
64	1,018338	1,018252	1,019351	1,031078
65	1,018899	1,018796	1,019937	1,032129
66	1,019466	1,019346	1,020530	1,033190
67	1,020040	1,019902	1,021129	1,034266
68	1,020621	1,020464	1,021735	1,035356
69	1,021208	1,021032	1,022347	1,036455
70	1,021801	1,021607	1,022966	1,037561
71	1,022401	1,022189	1,023592	1,038670
72	1,023007	1,022777	1,024224	1,039781
73	1,023620	1,023372	1,024862	1,040891
74	1,024239	1,023974	1,025506	1,041998
75	1,024864	1,024583	1,026156	1,043097
76	1,025496	1,025200	1,026812	1,044179
77	1,026134	1,025824	1,027474	1,045252
78	1,026778	1,026456	1,028141	1,046312
79	1,027428	1,027095	1,028814	1,047355
80	1,028085	1,027741	1,029492	1,048376
81	1,028748	1,028395	1,030175	1,049369
82	1,029417	1,029057	1,030864	1,050332
83	1,030093	1,029728	1,031557	1,051262
84	1,030775	1,030406	1,032255	1,052153
85	1,031463	1,031092	1,032958	1,053000
86	1,032157	1,031786	1,033666	1,053798
87	1,032857	1,032488	1,034378	1,054543
88	1,033564	1,033199	1,035094	1,055231
89	1,034277	1,033919	1,035814	1,055858
90	1,034996	1,034649	1,036538	1,056419
91	1,035721	1,035388	1,037265	1,056906
92	1,036452	1,036137	1,037995	1,057317
93	1,037189	1,036895	1,038728	1,057647
94	1,037932	1,037664	1,039464	1,057890
95	1,038681	1,038442	1,040203	1,058043

Sowohl für die NaCl-Lösung wie für die Albuminlösung kann man das Volumen V als Funktion der Temperatur zwischen 15° und 95° durch folgende Formel darstellen:

$$V = 1 + a(t-15) + b(t-15)^2 + c(t-15)^3 + d(t-15)^4 \quad . \; . \; (1)$$

Die Konstanten a, b, c und d, aus den experimentell für die Temperaturen 35°, 55°, 75° und 95° gefundenen Werten berechnet, erhalten folgende Werte:

	a	b	c	d
NaCl-Lösung	$+0{,}0_3159092$	$+0{,}0_5587458$	$-0{,}0_7435417$	$+0{,}0_9254167$
Albuminlösung	$+0{,}0_3214895$	$+0{,}0_5307302$	$+0{,}0_7211354$	$-0{,}0_9182552$

Nun wollen wir, wenn möglich, aus den erhaltenen Resultaten die Wärmeausdehnung des reinen Albumins berechnen. Vorausgesetzt, daß es sich um eine additive Eigenschaft handelt, müssen wir zu diesem Zweck das von dem Albumin in seiner Lösung eingenommene Volumen kennen. Dieses könnte man offenbar, wenn man annähme, daß die Auflösung des Albumins im Wasser ohne Volumänderung erfolge, in der Weise ermitteln, daß man von einem bestimmten Volumen der Lösung das Volumen des in derselben enthaltenen Wassers subtrahierte. Aus den Untersuchungen Herlitzkas[1]) ergibt sich aber, daß diese Annahme nicht haltbar ist. Man muß deshalb das spezifische Gewicht des trockenen Albumins und die bei der Lösung eintretenden Volumänderungen bestimmen.

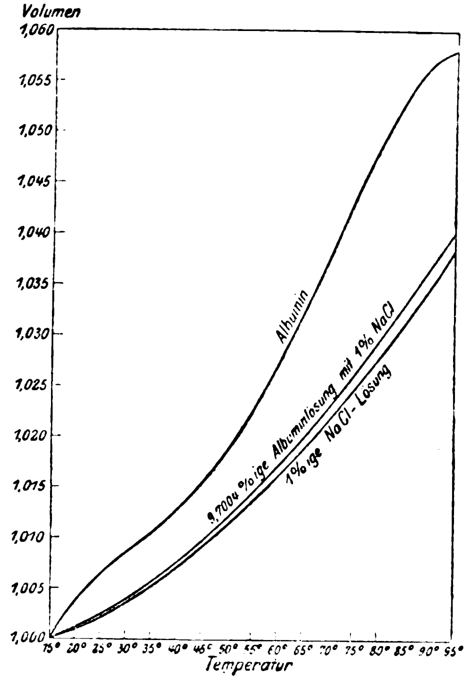


Fig. 1.

Um das Albumin trocken zu erhalten, wurde die ursprüngliche Lösung ohne NaCl-Zusatz im Wasserbade bei 30° abgedampft, der Rückstand pulverisiert und in einem Exsiccator

[1]) A. Herlitzka, Zeitschr. f. Chem. u. Industr. d. Kolloide 7, 254, 1910.

über Schwefelsäure bis zu konstantem Gewicht getrocknet. Das spezifische Gewicht wurde mit einem Pyknometer bestimmt; in demselben wurde eine bestimmte Menge trockenen Albumins abgewogen, der übrige Raum mit Vaselinöl von bekanntem spezifischem Gewicht ausgefüllt und die Luft durch Aspiration entfernt.

Als Durchschnittszahl aus zwei gut übereinstimmenden Bestimmungen ergab sich ein spezifisches Gewicht von 1,29935 bei 15°.

Nachdem somit das spezifische Gewicht des trockenen Albumins ermittelt und der Prozentgehalt an Albumin in der ursprünglichen Lösung ohne NaCl-Zusatz bereits vorher bekannt war, genügte es, das spezifische Gewicht der Lösung selbst zu bestimmen, um alle zur Feststellung einer während der Auflösung des Albumins eintretenden Änderung des Volumens erforderlichen Elemente zu bekommen. In der Tat, die Summe des Volumens des Wassers und des Albumins war größer als das Volumen der Lösung, woraus unzweifelhaft hervorgeht, daß während der Lösung eine Contraction stattfindet. Dieselbe ist, nach der Formel

$$k = \frac{v_1 + v_2 - V}{v_1 + v_2} = 1 - \frac{V}{v_1 + v_2} \quad \ldots \ldots \quad (2)$$

berechnet, worin k die Contraction ist, v_1 das Volumen des Lösungsmittels, v_2 das Volumen des Gelösten, V das Volumen der Lösung, 0,007639.

Alle diese Bestimmungen wurden auch mit weniger konzentrierten Lösungen als die ursprüngliche ausgeführt; die Contraction war natürlich eine entsprechend geringere. In der Tabelle II sind die Resultate dieser Bestimmungen zusammengestellt.

Tabelle II.

Lösung Nr.	Spezifisches Gewicht bei 15°	100 ccm Lösung enthalten				Summe der Volumina des Albumins und des Wassers	Contraction
		Albumin g	Wasser g	Albumin ccm	Wasser ccm	ccm	
1	1,02918	9,7004	93,2176	7,4738	93,2960	100,7698	0,007639
2	1,02302	7,6493	94,6527	5,8935	94,7323	100,6258	0,006219
3	1,01730	5,8051	95,9249	4,4726	96,0056	100,4782	0,004759
4	1,01118	3,8436	97,2744	2,9613	97,3562	100,3175	0,003165
5	1,00521	1,9336	98,5874	1,4898	98,6703	100,1601	0,001598
6	1,00225	0,9869	99,2381	0,7604	99,3216	100,0820	0,000819
7	1,00072	0,4978	99,5742	0,3835	99,6579	100,0414	0,000414

Wenn man nun untersucht, welche Volumänderungen eintreten, wenn man die konzentrierteste der untersuchten Albuminlösungen, d. h. die Lösung Nr. 1, derart verdünnt, daß nach und nach die Konzentrationen der einzelnen sonst noch untersuchten Lösungen erreicht werden, so findet man, daß auch bei der Verdünnung noch eine, allerdings geringe, Contraction stattfindet. Die Werte dieser Contraction werden um so kleiner, je weiter die Verdünnung fortschreitet, wie aus der Tabelle III zu ersehen ist.

Tabelle III.

Lösung Nr.	100 ccm Lösung enthalten		Summe der Volumina der Lösung Nr. 1 und des Verdünnungswassers	Contraction
	Lösung Nr. 1 ccm	Verdünnungswasser ccm	ccm	
2	78,8555	21,1633	100,0188	0,000188
3	59,8437	40,1738	100,0175	0,000175
4	39,6224	60,3901	100,0125	0,000125
5	19,9336	80,0730	100,0066	0,000066
6	10,1742	89,8295	100,0037	0,000037
7	5,1313	94,8706	100,0019	0,000019

Hiermit würde also die von mir beobachtete Tatsache[1]) im Einklang stehen, daß bei den Albuminlösungen keine Verdünnungswärme existiert, ebenso wie mit der augenscheinlichen Contraction bei der Auflösung des Albumins die Wärmeabsorption im Einklang steht, die Wiedemann und Lüdeking[2]) bei diesem Vorgang beobachtet haben.

Es war meine Absicht, den Lösungsvorgang des Albumins direkt mit dem Dilatometer zu verfolgen, aber sehr große Schwierigkeiten technischer Natur zwangen mich, von diesem Vorhaben Abstand zu nehmen. In erster Linie war es äußerst schwierig, das pulverisierte Albumin im Dilatometer auf einmal mit dem Wasser zu vermischen, ohne daß Luftbläschen daran hängen blieben. Ich mußte mich darauf beschränken, das pulverisierte Albumin in einem Mörser mit dem Wasser zu verreiben und die Mischung nach Entfernung der darin gelösten Gase in das Dilatometer zu bringen, das dann in ein Bad von konstanter Temperatur gestellt wurde, nachdem noch die Flüssigkeitssäule in der Capillare durch einen Tropfen Öl

[1]) T. Gayda, diese Zeitschr. 25, 341, 1910.

[2]) Wiedemann und Lüdeking, Annal. d. Physik u. Chem. N. F. 25, 145, 1885.

gegen Verdunstung geschützt war. Ein Teil des Albumins gelangte auf diese Weise ungelöst in das Dilatometer und löste sich später im Innern desselben. Als ich nun dilatometrische Beobachtungen in gewissen Zeitabständen, auch von ganzen Tagen, vornahm, konnte ich eine geringe, aber konstante Abnahme des Volumens feststellen und somit die schon mittels des Pyknometers nachgewiesene Contraction bei der Auflösung des Albumins bestätigen. Der Vorgang konnte mit dem Dilatometer nur qualitativ, nicht quantitativ verfolgt werden. Insbesondere konnte nicht festgestellt werden, ob schon bei der Vermischung des Albumins mit Wasser und bei seiner Quellung Volumänderungen eintreten, wie groß sie sind und in welchem Sinne, im Vergleich zu den Volumänderungen bei der Lösung, sie erfolgen.

Sehen wir nun zu, in welcher Weise wir die Kenntnis des spezifischen Gewichts des Albumins und der während des Lösungsvorganges eintretenden Contraction zur Bestimmung der thermischen Ausdehnung benutzen können. Es wäre sehr wichtig, zu wissen, ob die Contractionsgröße bei steigender Temperatur eine Änderung erleidet, aber wir besitzen keine Unterlagen, um über diesen Punkt ins klare zu kommen. Man müßte für jeden Temperaturgrad das Verfahren wiederholen, nach dem ich die während der Auflösung des Albumins bei 15° eintretenden Volumänderungen bestimmt habe. Da mir in dieser Beziehung keine Daten vorlagen, so habe ich angenommen, die Contractionsgröße bleibe bei steigender Temperatur ungeändert. Da andererseits für jeden Temperaturgrad das Volumen der 1%igen NaCl-Lösung bekannt ist, so kann aus dem Volumen der untersuchten Albuminlösung sehr leicht das Volumen des reinen Albumins berechnet werden, wenn man den Prozentgehalt der Lösung und das spezifische Gewicht des trockenen Albumins der Rechnung zugrunde legt. Auf diesem Wege habe ich das Volumen des reinen Albumins bei den Temperaturen 15°, 35°, 55° 75° und 95° ermittelt. Die hierbei erhaltenen Werte haben mir zur Berechnung der Konstanten in Formel (1) gedient. Es ergab sich für reines Albumin:

$$a = +0{,}0_3887845$$
$$b = -0{,}0_4321113$$
$$c = +0{,}0_6824260$$
$$d = -0{,}0_8560286$$

Dadurch, daß ich die Werte für die einzelnen Konstanten in die Formel einsetzte, habe ich dann die thermische Ausdehnung des reinen Albumins für jeden Temperaturgrad von 15° bis 95° berechnet und die Resultate in der Tabelle I und in der Figur 1 dargestellt.

Die Prüfung der Kurve läßt verschiedene Eigentümlichkeiten erkennen, von denen einige sich schon bei einer eingehenden Vergleichung der Kurven für die thermische Ausdehnung der Albuminlösung und der 1%igen NaCl-Lösung ergeben. Vor allem ist, wie schon bemerkt wurde, die thermische Ausdehnung des reinen Albumins größer als die des destillierten Wassers. Zweitens verläuft die Kurve, die die thermische Ausdehnung des Albumins darstellt, nicht regelmäßig, sondern zeigt zwei Wendepunkte. Während sie von 15° ab weniger schnell steigt als die Temperatur, ändert sie bei 32° ihre Richtung und steigt schneller an als die Temperatur bis 72°. Von da ab kehrt sie wieder in die frühere Richtung zurück, denn mit zunehmender Temperatur steigt sie immer langsamer an.

Obwohl also keine der Koagulationstemperatur entsprechende auffallende Änderung im Verlauf der Kurve vorhanden ist, so sind doch einige bemerkenswerte Eigentümlichkeiten festzustellen. Mayer[1]), Rossi[2]) und Starke[3]) mit dem Viscosmeter, und besonders Cesana[4]) mit dem Ultramikroskop konnten, schon bei einer beträchtlich unter der Koagulationstemperatur liegenden Temperatur, sogar bei 38°, Änderungen im Verhalten des Eiweißes bemerken. Wenn wir nun die Kurve der thermischen Ausdehnung des Albumins untersuchen, so können wir denken, daß die bei 32° beobachtete Ablenkung der Kurve (unvermeidliche Beobachtungsfehler haben vielleicht den Wendepunkt der Kurve auf eine zu niedrige Temperatur verlegt) für die Volumänderungen das bedeute, was auch bei den Änderungen der Viscosität und des ultramikroskopischen Aussehens beobachtet wurde. Bei meinen Versuchen bemerkte ich das Auftreten der Opalescenz bei etwa 45°; bei 75° koagulierte das Albumin in Masse, so daß der Rührer zum Stillstand kam. Bei einem weit unter der

[1]) A. Mayer, Compt. rend. Soc. Biol. 54, 367, 1902.
[2]) G. Rossi, Arch. di Fisiol. 1, 500, 1904.
[3]) J. Starke, Arch. internat. de Physiol. 4, 396, 1907.
[4]) G. Cesana, Arch. di Fisiol. 4, 327, 1907.

Koagulationstemperatur liegenden Wärmegrad würden hiernach beim Albumin merkliche, wenn auch kleine, Änderungen des Volumens einzutreten beginnen. Das spätere Eintreten der Koagulation war von keiner deutlichen Volumänderung begleitet; indessen ist zu bedenken, daß die Erscheinung der Koagulation, obwohl sie mit einer gewissen Geschwindigkeit vor sich geht, immerhin stufenweise fortschreitet, auch schon deshalb, weil die untersuchte Lösung aller Wahrscheinlichkeit nach aus einer Mischung verschiedener Eiweißarten bestand, die bei verschiedenen Temperaturen koagulieren. Die zweite Ablenkung der Kurve, die bei 72° beobachtet wird, tritt besonders bei den höheren Temperaturen hervor, wenn das Albumin völlig koaguliert ist. Dies würde beweisen, daß das koagulierte Albumin durch die Wärme in geringerem Maße ausgedehnt wird, als das nicht denaturierte.

Um also das Gesagte kurz zusammenzufassen: Die thermische Ausdehnung des reinen Albumins ist größer als die des destillierten Wassers. Die Volumveränderungen, die bei langsamer Temperaturerhöhung während der Koagulation des Albumins eintreten, sind sehr gering. Sie lassen sich dahin zusammenfassen, daß schon beträchtlich unterhalb der Koagulationstemperatur eine Beschleunigung der Volumzunahme einsetzt und während der ganzen Zeit anhält, in der sich das Gerinnsel bildet, um einer Verlangsamung der Volumzunahme Platz zu machen in dem Maße wie das Albumin den Zustand vollständiger Koagulation erreicht. Sehr davon verschieden sind dagegen die Volumveränderungen, die während der Auflösung des Albumins eintreten; hier findet eine merkliche Contraction statt. Die weitere Verdünnung der Lösung ist nur von einer sehr geringen Contraction begleitet.

Da es sich bei diesen Albuminlösungen um Dispersoide handelt, so ist die Contraction, die während der Auflösung des Albumins eintritt, nicht Adsorptionserscheinungen zuzuschreiben, deren Mechanismus schwer zu begreifen sein würde, sondern Absorptionserscheinungen, d. h. einer wirklichen und echten Lösung des Wassers in der Substanz der kolloidalen Teilchen.

Über biochemische Reaktionen im Licht. I.

Von

Hans Euler und E. Lindberg.

(Aus dem biochemischen Laboratorium der Hochschule Stockholm.)

(Eingegangen am 2. Februar 1912.)

Mit 2 Figuren im Text.

Der Einfluß des Lichtes auf den Stoffwechsel der Pflanzen beschränkt sich keineswegs auf die Assimilation der Kohlensäure, vielmehr werden zahlreiche andere Reaktions- und Reduktionsvorgänge, sowie anhydrische und anaerobe Spaltungen und schließlich sowohl reine Kondensationen als auch unter Wasserabspaltung verlaufende Synthesen im Licht beschleunigt. Besonders sei unter denjenigen phytochemischen Reaktionen, die nicht ohne die Zufuhr von strahlender Energie vor sich gehen, die Synthese der Eiweißkörper und der Abbau der Kohlenhydrate genannt.

Was letztere wichtige Reaktionsgruppe betrifft, so beginnt der Zuckerabbau, wenn er enzymatisch erfolgt, wohl immer mit der Hydrolyse der Polysaccharide. Die Hydrolyse des Rohrzuckers ist, wie im hiesigen Laboratorium neuerdings Herr Y. Dalström[1]) gezeigt hat, nicht direkt lichtempfindlich. Die hierauf eintretende Reaktionsfolge ist noch nicht aufgeklärt. Als wahrscheinlichste Hypothese für den Zerfall der Hexosen ist immer noch das bekannte Wohlsche Schema anzusehen, nach welchem Glycerinaldehyd und Dioxyaceton als Zwischenprodukte auftreten.

[1]) Zum Teil aus Svenska Vet. Akad. Ark. f. Kemi 4, Nr. 8, 1911.

Ist kein Sauerstoff vorhanden, so setzt sich die reine Gärungsspaltung in normaler Weise fort, ev. über Acetaldehyd und Ameisensäure.

$$CH_2(OH).CH(OH).CHO = CH_3.CHO + HCOOH$$
$$= C_2H_5(OH) + CO_2.$$

Bei Anwesenheit von Sauerstoff unterliegen die Spaltprodukte des Zuckers, Dioxyaceton bzw. Glycerinaldehyd oder Methylglyoxal, einer mehr oder weniger vollständigen Oxydation unter Abspaltung von Kohlensäure, ev. unter gleichzeitiger Bildung von Oxalsäure.

Geht die Gärungsspaltung über das Triosestadium hinaus, also bis Acetaldehyd und Ameisensäure, so kann bei Anwesenheit von Sauerstoff wiederum jedes dieser beiden genannten Produkte aufoxydiert werden, und zwar wird zunächst Essigsäure, bzw. Kohlensäure entstehen.

Endlich führt die totale anaerobe Spaltung bekanntlich zu Alkohol und Kohlensäure.

Es ist durch die Forschung des letzten Dezenniums, besonders durch die Arbeiten von E. Godlewski, Kostytschew und Palladin festgestellt, daß der Zuckerabbau in höheren Pflanzen auch bei aerober Atmung in der gleichen Weise beginnt wie der anaerobe Zuckerzerfall in den Hefen, daß aber dann die Zwischenprodukte der Gärung, also die der Milchsäure nahestehenden Stoffe, durch die Sauerstoffatmung oxydiert werden, ehe das Stadium der Alkoholbildung erreicht wird. Ist andererseits die Oxydation nicht vollständig und kommt es zur Bildung von Acetaldehyd, so bildet dieser das Ausgangsmaterial für eine neue Reaktionsserie. Durch Kondensationen vom Typus der Aldolkondensationen entstehen nämlich Ketten mit vier und mehr Kohlenstoffatomen, ursprünglich Aldehyde, die aber durch gelinde Oxydation leicht in Säuren übergehen. Wir erwähnen nur folgendes Beispiel:

$$\underset{\text{Acetaldehyd}}{\begin{matrix} HCH_2.CHO \\ OCH.CH_3 \end{matrix}} \longrightarrow \underset{\text{Aldol}}{\begin{matrix} CH_2.CHO \\ | \\ CH(OH).CH_3 \end{matrix}} \longrightarrow \underset{\text{Apfelsäure}}{\begin{matrix} CH_2-CO_2H \\ | \\ CH(OH).CO_2H \end{matrix}} \longrightarrow \begin{cases} \text{Weinsäure} \\ \text{Bernsteinsäure} \\ \text{Fumarsäure} \end{cases}$$

Endlich wäre noch zu erwähnen, daß Hexosen einerseits auch oxydativ abgebaut werden können, und zwar zu Wein-

säure und Oxalsäure; in welchem Maße diese letztere Oxydation in den höheren Pflanzen auftritt, ist noch nicht bekannt; andererseits kennen wir Gärungsspaltungen der Glucose, die nicht zu Alkohol und Kohlensäure, sondern zu anderen Produkten führen; es sei z. B. an die sog. Cellulosegärung erinnert.

Innerhalb dieser ganzen Reaktionsgruppe sind von botanisch-physiologischer Seite folgende Vorgänge als Lichtreaktionen erkannt worden:

1. Die Oxydation der Säuren. Es ist nachgewiesen, daß der Säuregehalt der Pflanzen, besonders der Succulenten, im Dunkeln stark steigt, und zwar ist diese Erscheinung nicht nur eine Folge der im Dunkeln verminderten Sauerstoffzufuhr, sondern es erfolgt auch bei dem gleichen Sauerstoffdruck die Spaltung der Säure im Dunkeln viel langsamer als im Licht. Ebenso wie in den Succulenten verhält sich, wie C. Gerber nachgewiesen hat, der Säurenwechsel in fleischigen Früchten. Häufig treten zwei- bis mehrbasische Pflanzensäuren als Zwischenprodukte der physiologischen Zuckerverbrennung auf, sobald die anaerobe Veratmung von Zucker genügend langsam verläuft, sobald also die Sauerstoffzufuhr gering und infolge schwacher Belichtung die Zerfallsgeschwindigkeit der Säuren klein ist. Hierbei ist es nicht nur die Oxydation der Säuren, die vom Licht in der genannten Weise abhängig ist, sondern wohl noch in höherem Grade

2. der nicht oxydative Zerfall der Säuren. Im einzelnen ist über diese Vorgänge innerhalb der lebenden Pflanze und außerhalb derselben noch wenig bekannt, d. h. oxydativer und nicht oxydativer Zerfall haben meist nicht scharf getrennt werden können. Nach C. Gerber soll auch der nicht oxydative Zerfall der Pflanzensäure aus einer noch nicht aufgeklärten Ursache nur in Gegenwart von Sauerstoff in nennenswertem Grade eintreten.

Über die Lichtspaltung der Pflanzensäure und der Glucose ist folgendes bekannt geworden:

Seekamp fand bereits 1862, daß die Säuren der Oxalsäurereihe im Sonnenlicht bei Anwesenheit von Uranylsalzen ein Molekül Kohlensäure verlieren und in Fettsäuren übergehen; so bildet sich z. B. aus Oxalsäure Ameisensäure, aus Bernstein-

säure entsteht Propionsäure, aus Glutarsäure entsteht Buttersäure.

Neuerdings hat Neuberg[1]) Lichtversuche in sehr viel weiterem Umfange angestellt; von seinen interessanten Resultaten ist hier zu erwähnen:

Neuberg fand, daß keineswegs nur die gesättigten aliphatischen Säuren im Licht abgebaut werden, sondern daß namentlich alle Oxysäuren und Aminosäuren zerfallen; Polysaccharide und Proteinsubstanzen fand er gleichfalls lichtempfindlich, indem sie unter Hydrolyse das Schicksal ihrer Spaltungsprodukte erleiden. Weiter zeigte Neuberg, daß die Lichtreaktionen durchaus nicht an Uransalze geknüpft sind, sondern daß die meisten Metallverbindungen, namentlich die Eisensalze, kräftige Lichtkatalysatoren sind. So stellte er fest, daß sich aus d-Weinsäure Glyoxal bildet, ferner Ketonsäuren; es treten schon in der Kälte Fehlingsche Lösung reduzierende Stoffe auf. Auch Äpfelsäure reduziert nach Belichtung der uranhaltigen Flüssigkeit Fehlingsche Lösung schon in der Kälte. Essigsäure bildet Glyoxalsäure, d-l-Milchsäure bildet Acetaldehyd.

Was die Hexosen betrifft, so entsteht nach Neuberg aus d-Glucose und aus d-Fructose durch Belichtung bei Gegenwart von Mineralsalzen unter anderem Oson.

So wertvolle Lichtkatalysatoren nun die Metallsalze auch sind, so werden dieselben doch unmittelbar im Licht reduziert und können so als Oxydationsmittel wirken. Dies ist zweifellos bei den Neubergschen Versuchen der Fall. Bei denselben war die Menge des dem Licht ausgesetzten Körpers in der Regel 5 mal so groß, in einzelnen Fällen gleich groß wie die gleichzeitig anwesende Menge Metall. Etwas Ähnliches tritt wohl bei einer Reihe von Lichtreaktionen, die in den lebenden Pflanzen verlaufen, auch ein, d. h. der Lichtkatalysator oder Sensibilisator, z. B. gerade Chlorophyll, wird bei Anwesenheit einer oxydierbaren Substanz primär im Licht reduziert und wirkt also als Oxydationsmittel oder als Oxydationskatalysator, je nachdem er stöchiometrisch verbraucht oder wieder regeneriert wird.

---

[1]) Diese Zeitschr. 13, 305, 1908; 27, 271, 1910; 29, 279, 1910.

Die photochemischen Vorgänge werden also in Gegenwart eines solchen Katalysators andere sein als diejenigen, die ohne einen solchen eintreten. Die Lichtzersetzung von reinen Säuren (ohne Metallsalz) ist unseres Wissens nicht studiert, ebensowenig ist etwas über die Lichtzersetzung reiner Glucoselösungen bekannt.

Duclaux[1]) hat bekanntlich beobachtet, daß Glucose im Sonnenlicht bei Gegenwart von Kalilauge unter Bildung von Alkohol und Kohlendioxyd zerlegt wird, während bei Gegenwart von Barytwasser Milchsäure entsteht. Buchner und Meisenheimer[2]) haben diese Beobachtung bestätigt, aber gezeigt, daß bei Anwendung von 5%iger Kalilauge die Beihilfe des Sonnenlichtes für die Milchsäurebildung nicht nötig ist. Auch Nencki und Sieber[3]) haben festgestellt, daß bei etwas erhöhter Temperatur, bei 35 bis 40°, Traubenzucker mit 0,3%iger Kalilauge nach 10 Tagen, mit 1%iger Kalilauge nach 6 Tagen verschwunden war, immer unter Bildung von Milchsäure. Endlich haben Buchner und Meisenheimer gezeigt, daß sich beim Kochen mit starker Kalilauge aus Invertzucker Äthylalkohol auch ohne starke Belichtung gewinnen läßt. Auch hat Hanriot[4]) durch trockenes Erhitzen von milchsaurem Calcium mit Calciumhydroxyd Äthylalkohol gewonnen, während bekanntlich Duclaux diesen Alkohol durch Belichtung des gleichen Salzes ohne Zusatz erhalten hatte.

Nach den Untersuchungen von Lobry de Bruyn und A. van Ekenstein[5]) üben schon geringe Alkalikonzentrationen eine erhebliche Wirkung auf Hexosen aus, so daß die optische Drehung derselben verschwindet. Bei den oben angeführten Versuchen von Duclaux (l. c.) superponiert sich also sicher die reine Alkaliwirkung über die Lichtwirkung.

Arbeitet man, wie dies neuerdings P. Mayer[6]) getan hat, mit verdünnterem Alkali, bzw. mit Soda, so „erfährt die Traubenzuckerlösung eine charakteristische Veränderung, die andersartig ist als die, welche durch Soda ohne Bestrahlung bewirkt wird. Es entstehen hierbei neben Spuren flüchtiger Säuren Aldehyde sowie Glucoson“. Eine vollkommene Zerlegung des Zuckers in Kohlenoxyd, Kohlensäure, Wasserstoff und Methan, wie sie Berthelot und Gaudechon bei Bestrahlungsversuchen

---

[1]) Annales de l'Institut National Agronomique 10, 1886. — Annales de l'Institut Pasteur 7, 751, 1893 und 10, 168, 1896.

[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 38, 626, 1905.

[3]) Journ. f. prakt. Chem. [2] 24, 502, 1881.

[4]) Bull. de la Soc. chim. 43, 417, 1885 und 45, 80, 1886. Vgl. hierzu Buchner und Meisenheimer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 38, 626, 1905.

[5]) Rec. des Travaux chim. des Pays-Bas 14, 156, 1895; 16, 262, 1897. Vgl. hierzu noch die neueren Arbeiten von A. Jolles, diese Zeitschr. 32, 97, 1911 und Vortrag v. d. Naturforsch.-Vers. in Karlsruhe 1911.

[6]) Diese Zeitschr. 32, 1, 1911.

beschrieben haben, hat P. Mayer bei seinen Versuchen, die absichtlich bei niedrigerer Temperatur vorgenommen wurden, niemals beobachtet.

Von den interessanten Veröffentlichungen Berthelots und Gaudechons kommt hier in erster Linie diejenige in Betracht, in der diese Forscher quantitative Angaben über den Zerfall von Zuckerlösungen machen[1]), und ferner eine kurze Zusammenfassung „Principaux types de photolyse des composés organiques par les rayons ultraviolets"[2]). Diese Forscher scheinen der Ansicht zu sein, daß Hexosen und Biosen durch ultraviolettes Licht direkt in die gasförmigen Produkte CO, CO_2, CH_4 und H_2 gespalten werden. Sie haben bei höherer Temperatur und mit stärkerer Bestrahlung gearbeitet als wir. Wir kommen auf die Ergebnisse dieser Forscher noch zurück.

Daß Milchsäure in schwefelsaurer Lösung in Acetaldehyd und Ameisensäure zerfällt, ist schon lange bekannt. Andererseits wußte man, daß Ameisensäure durch metallisches Rhodium in Kohlensäure und Wasserstoff gespalten wird, und auf Grund dieser Tatsache hat Schade gezeigt, wie der Vorgang der alkoholischen Gärung durch rein chemische Mittel bewerkstelligt werden kann. Er gibt bekanntlich folgendes Schema:

	Katalysator:
Glucose ⟶ Milchsäure	konz. Alkali
Milchsäure ⟶ Acetaldehyd + Ameisensäure	verd. Schwefelsäure
Acetaldehyd + Ameisensäure ⟶ Alkohol + CO_2 . .	Rhodium

Bei unseren Versuchen, die Bedingungen der photochemischen Reaktionen in Pflanzen zu ermitteln, hat sich nun gezeigt, daß die freien Pflanzensäuren ohne Mitwirkung eines Katalysators oder Sensibilisators im ultravioletten Licht Kohlensäure abspalten. Diese Beobachtung schien uns deshalb der weiteren Verfolgung wert, weil wir hierbei den in den Pflanzen herrschenden Versuchsbedingungen näher kommen.

Versuchsanordnung.

Als Lichtquelle diente eine Uviollampe von Heraeus. Dieselbe wurde mit einem Vorschaltwiderstand von etwa 50 Ohm benutzt; es stellte sich dann wenige Minuten nach der Zündung die Stromstärke von 2,5 Ampère ein, die vollkommen konstant blieb.

Es zeigte sich bald, daß eine ganze Reihe von Lichtreaktionen nur unter dem Einfluß der kurzwelligen ultravioletten Strahlen eintreten, die von Glas außerordentlich stark absorbiert werden. Es wurde deshalb mit Gefäßen aus reinstem, durch-

---

[1]) Compt. rend. 151, 396, 1910.

[2]) Compt. rend. 151, 1349, 1910.

sichtigem Quarz gearbeitet. Die Firma Heraeus lieferte zu unseren Versuchen in ausgezeichneter Ausführung flache Kolben von nebenstehender Form, deren Vorder- und Rückwand nur einen Abstand von 3 mm hatten. Die Lösung war dadurch in möglichst dünner Schicht dem Licht ausgesetzt.

Fig. 1.

Der Hals des Quarzkolbens war direkt mit einer Gasbürette verbunden, die gestattete, das entweichende Gas während der Reaktion quantitativ über Quecksilber aufzufangen und zu messen. Die Quecksilberbürette war ihrerseits mit Absorptionsbüretten direkt verbunden.

Der Abstand der Vorderwand des Quarzgefäßes von der Quarzröhre der Lampe betrug jedesmal genau 5,5 cm. Dieser Abstand war notwendig, um die Erwärmung der Lösung nicht allzu groß werden zu lassen.

Versuche.

Es sollen zunächst diejenigen Versuche mitgeteilt werden, die sich auf die Spaltung der Milchsäure beziehen.

Die Milchsäure kam in rein wässeriger Lösung in den Konzentrationen 0,25 norm., 0,5 norm. und 1,00 norm. zur Anwendung.

Die qualitative Untersuchung der Reaktion ergab, daß das sich bildende Gas zu 90°/₀ aus CO_2 bestand, daß gleichzeitig in der Lösung Äthylalkohol gebildet wurde und daß die Lösung nach der Belichtung keine Fehlingsche Lösung reduzierende Substanzen enthielt. Die Kohlensäure wurde in gewöhnlicher Weise durch konzentriertes Alkali absorbiert. Der Nachweis des Äthylalkohols geschah zuerst nach der Jodoformprobe, dann in der von Buchner und Meisenheimer empfohlenen Weise, mittels Para-Nitrobenzoylchlorid. Der gebildete Ester wurde durch seinen Schmelzpunkt identifiziert.

Durch eine Nebenreaktion wurden die übrigen 10°/₀ Gas geliefert, sie bestanden aus CO und H_2.

Nachdem es sich also gezeigt hatte, daß unter dem Einfluß ultravioletter Strahlen Milchsäure in Äthylalkohol und Kohlendioxyd zerfällt, wurde untersucht, ob der Weg der Reaktion auch derselbe ist, der für den Gärungsvorgang an-

genommen wird, d. h. es wurde untersucht, ob eine Mischung von äquivalenten Mengen Acetaldehyd und Ameisensäure unter der Einwirkung ultravioletter Strahlen in Alkohol und Kohlendioxyd zerfällt, und zwar ohne die Mitwirkung eines Katalysators.

Dies ist nun tatsächlich der Fall. Das entwickelte Gas besteht wieder zu etwa 90 % aus CO_2, und in der Lösung findet man Äthylalkohol. Nach einiger Zeit wird indessen die Gasentwicklung langsamer und die Lösung trübt sich. An der Vorderwand des Kolbens scheidet sich aus der Lösung eine schwach gelbliche Substanz ab, die den charakteristischen Geruch des Aldehydharzes besitzt. Nach Abdestillieren des Acetaldehyds findet man in der Lösung einen nicht flüchtigen Aldehyd in kleinen Mengen, der bei der Wiederholung eines ähnlichen Versuches in größerem Maßstabe sich als Aldol erwiesen hatte.

Ein weiterer Versuch sei kurz erwähnt: In einem Quarzgefäß, von der Beschaffenheit wie das oben erwähnte, befand sich eine etwa 1-normale Lösung von Acetaldehyd. An den Hals dieses Gefäßes war ein ähnliches angeschlossen, das sowohl oben wie unten mit einem Hals versehen war und als eine Art von Rückflußkühler fungierte. Auf den oberen Hals dieses Gefäßes wurde ein kleiner Liebigscher Kühler aufgesetzt. Durch die von der Quecksilberlampe ausstrahlende Wärme ging ein Teil des Acetaldehyds in Dampfform über und wurde gleichzeitig mit Wasserdämpfen zunächst in dem Quarzkühler und hierauf in dem Liebigschen Kühler kondensiert. In dieser Weise konnte eine ziemlich weitgehende gleichzeitige Aldol- und Harzkondensation erzielt werden. Über dieselbe soll an anderer Stelle näher berichtet werden.

Die Kondensationen des Acetaldehyds, die sonst nur in alkalischen Lösungen eintreten, gehen also in ultraviolettem Licht auch in neutraler Lösung vor sich. Dieses Ergebnis ist besonders deshalb bemerkenswert, weil die Kondensationen des Acetaldehyds zur Synthese zahlreicher Pflanzensäuren und anderer Stoffe führen (Buchner und Meisenheimer).

Da also im ultravioletten Licht der Vorgang der alkoholischen Gärung in reiner Milchsäurelösung, wie es scheint, unverändert eintritt, so wurde untersucht, ob auch neutrale Glucoselösungen im Licht der Quecksilberlampe unter Bildung

von Alkohol und Kohlensäure zersetzt werden. Dies ist, wie gleich erwähnt werden soll, in nur sehr geringem Maße der Fall. Wir führen zunächst eine Beobachtung über die Gasentwicklung aus einer Glucoselösung an:

10°/₀ige Glucoselösung. Geschwindigkeit der Gasentwicklung.
Temperatur 75°.

Minuten	135	250	300	520	720
Gasmenge in ccm	1,3	1,70	2,5	4,05	5,5

Das entwickelte Gas, erhalten von 5 voneinander unabhängigen Versuchen, wurde analysiert. Das Ergebnis war das folgende:

	I	II	III	IV	V	Mittel
Vol.-°/₀ CO_2 . . .	13,0	15,3	15,5	16,2	—	15,0
Vol.-°/₀ CO . . .	37,3	38,6	43,0	31,3	—	37,5
Vol.-°/₀ H . . .	40,7	40,0	—	40,8	40,3	40,3

Die Menge des gebildeten Methans hielt sich unter 0,5 Vol.-°/₀.

Die recht großen Versuchsfehler zeigen, daß hier keine einheitliche Reaktion vorliegt, sondern daß wenigstens zwei Reaktionen nebeneinander verlaufen, deren relative Geschwindigkeit, von noch unbekannten Umständen beeinflußt, wechselt. Am stärksten tritt die Bildung von CO und H_2 hervor, der vermutlich die photochemische Umwandlung des Traubenzuckers in Milchsäure und dieser in Ameisensäure und Acetaldehyd vorausgeht.

Es ist nicht uninteressant, daß die schließliche Zerlegung der Hexose in CO und H_2 bei Mannose viel reiner auftritt als bei Glucose. Aus einer 10°/₀igen Mannoselösung wurden unter den oben angegebenen Verhältnissen innerhalb 6 Stunden 3 ccm Gas entwickelt. Zwei solche Proben, also 6 ccm, wurden analysiert.

	Mittel
Vol.-°/₀ CO	49,3
Vol.-°/₀ H_2	50,0

Das Gas war kohlensäurefrei.

Die optische Drehung der Glucoselösung nahm während der 7²⁰ Minuten dauernden Belichtung ab, und zwar, beobachtet im 5-cm-Rohr, von 2,68° auf 2,42°.

Während der Belichtung war die Lösung sauer geworden, und zwar 0,005 normal. Vermutlich war zunächst Milchsäure, dann Ameisensäure und Acetaldehyd in der Lösung gebildet worden.

Die für diese Lichtreaktionen maßgebenden Einflüsse werden im hiesigen Laboratorium näher untersucht.

Zum Vergleich wurde auch eine 8,6%ige Lösung von Fructose in den Kreis der Untersuchung gezogen. Die optische Drehung derselben ging, im 5-cm-Rohr beobachtet, während 2stündiger Belichtung von 3,87° auf 3,54° zurück.

Geschwindigkeit der Gasentwicklung:

Minuten	30	60	120
Gasmenge in ccm	1,7	3,7	7,5

Gasanalyse:

Vol.-% CO_2	6,6
Vol.-% CO	86,6
Vol.-% H_2	4,0

In Fructoselösung ruft also das ultraviolette Licht Reaktionen hervor, die wenigstens in quantitativer Hinsicht von denen in Glucoselösung beobachteten abweichen. Eine organische Säure wird auch hier gebildet.

Vergleicht man nun schließlich die aus einer größeren Menge Glucoselösung gebildete Menge CO und H_2 mit der unter den gleichen Umständen gebildeten Menge Säure, so kann kaum zweifelhaft sein, daß die Gase aus der primär gebildeten Menge Säure entstehen. Bei unseren Versuchen haben sich während 6stündiger Belichtung in 10 ccm belichteter Lösung aus rund 0,005 g Mol. Glucose rund 0,00005 g Mol. CO bzw. H_2 und ebensoviel Säure gebildet. In dieser Zeit ist also erst 1% der Zuckermenge gespalten worden.

Reine Glucoselösungen sind aber erheblich weniger empfindlich gegen ultraviolettes Licht als Lösungen von Milchsäure bzw. Acetaldehyd und Ameisensäure.

Zu ganz anderen Ergebnissen als wir sind Berthelot und Gaudechon gekommen. Auch sie haben 10prozentige Lösungen verschiedener Zuckerarten belichtet, aber offenbar unter anderen Versuchsbedingungen, so daß sie für Glucose

folgende relative Mengen von CO_2, CO, CH_4 und H_2 in dem entwickelten Gas finden.

	Berthelot u. Gaudechon	Euler u. Lindberg
CO_2	22	15
CO	12	37,5
H_2	76	40,3
CH_4	12	—

Es würde sich wohl lohnen, die Bedingungen ausfindig zu machen, von denen die Zersetzung der Glucose bzw. der Verlauf der Reaktion abhängt; vermutlich spielen Spuren von Alkali eine wesentliche Rolle.

Schließlich wurde der Fortschritt der Milchsäurezersetzung quantitativ studiert.

Die Zersetzung beginnt nicht sofort nach Eintritt der Belichtung; erst nach etwa einer Stunde fängt die Gasentwicklung an und steigert dann schnell ihre Geschwindigkeit. Etwa zwei Stunden nach Beginn der Belichtung wird der Hahn der Gasbürette geschlossen und nun das Gas aufgefangen. Die Geschwindigkeiten waren die folgenden:

Temperatur 75°.

Stunden	Konz. d. Milchsäure		
	0,25 n ccm	0,5 n ccm	1,00 n ccm
1	7,5	8	9
2	16	17	19
3	26,5	28	30
4	38	—	43

Durch verdünnte Schwefelsäure wird die Lichtreaktion, wie aus der Fig. 2 zu ersehen ist, stark beschleunigt.

Noch erheblich größer ist die Geschwindigkeit, mit der eine 0,5 normale Lösung von Ameisensäure und Acetaldehyd in Alkohol und CO_2 übergeht. Wir haben diese Geschwindigkeit in der Fig. 2 durch eine Linie —·—· bezeichnet.

Es erübrigt noch, auf die Tatsache aufmerksam zu machen, daß die aus gleichem Volumen aus Milchsäurelösungen entwickelte Gasmengen keineswegs mit den Konzentrationen der Lösung proportional, sondern von der Konzentration beinahe unabhängig sind.

Solche Verhältnisse sind bei Lichtreaktionen schon früher beobachtet worden. Es scheint sogar in der Regel die Ordnung einer Lichtreaktion geringer zu sein als diejenige der Dunkelreaktion und als der chemischen Formulierung des Vorganges entspricht.

So hat Bodenstein gefunden, daß die photochemische Zersetzung des Jodwasserstoffs nach der Gleichung

$$2\,HJ = H_2 + J_2$$

nach der ersten Ordnung verläuft. Die von Luther und Weigert studierte Bildung von Anthracen und Dianthracen sinkt in gewissen Konzentrationsgebieten zu einer Reaktion nullter Ordnung, d. h. die Reaktionsgeschwindigkeit ist unabhängig von der Konzentration.

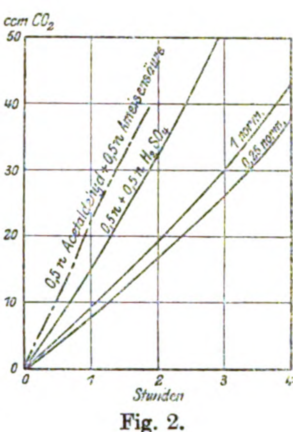


Fig. 2.

Die Zahlen der Tabelle liefern ein weiteres, gutes Beispiel für diese bei Lichtreaktionen nunmehr schon vielfach beobachtete Erscheinung.

Zusammenfassung.

1. Aus Glucose bildet sich unter der Einwirkung ultravioletter Strahlen eine Säure, und hierauf bei weiterer Belichtung ein Gasgemisch, das rund 15% CO_2, 40% CO und 40% H_2 enthält. Dieses Gas entsteht aus den primär photochemisch gebildeten, nicht gasförmigen Umwandlungsprodukten der Glucose.

2. Die Gärungsspaltung der Milchsäure in Alkohol und Kohlensäure tritt in rein wässerigen Lösungen unter der Einwirkung ultravioletter Strahlen ein, sie ist ein Spezialfall der in reinen Lösungen von Pflanzensäuren durch ultraviolettes Licht hervorgerufenen Abspaltung von CO_2.

3. Auch die für die Bildung von Pflanzensäuren wichtige Kondensation von Acetaldehyd ist eine Lichtreaktion.

4. Die Zerfallsgeschwindigkeit der Milchsäure in Alkohol und Kohlensäure ist innerhalb der untersuchten Kondensationsgrenzen von der Konzentration der Lösung fast unabhängig.

Zur physiologischen Wirkung des Seeklimas.

Von

A. Durig und **N. Zuntz.**

(Eingegangen am 24. Januar 1912.)

Die Frage nach der physiologischen Wirkung des Höhenklimas ist einem gründlichen, eingehenden Studium unterzogen worden, eine Fülle von Arbeit liegt auf diesem Gebiete vor. Überraschenderweise erkennt man aber bei einem Überblick über die gewonnenen Resultate, daß bisher durch die experimentelle Forschung wenig Anhaltspunkte für die Erklärung der unzweifelhaft günstigen Wirkung des Höhenaufenthaltes gefunden werden konnten.

Sind aber die objektiv nachzuweisenden Veränderungen, die das physiologische Verhalten im Höhenklima in geringer Meereshöhe zeigt, geringfügig und schwer zu deuten, so darf man von vornherein kaum erwarten, im Seeklima auffallende Ausschläge zu sehen. Dessenungeachtet schien es aber wünschenswert, im Anschluß an die von Loewy und Müller[1]), sowie von Loewy, Müller, Cronheim und Bornstein[2]) ausgeführten Untersuchungen zu prüfen, ob nicht doch während einer längerdauernden Fahrt auf hoher See nachweisliche Veränderungen physiologischer Vorgänge zu beobachten wären, um so mehr als die Wirkung des Klimas während der Fahrt eine mächtigere ist und auch durch die Bewegung des Schiffes eine neue Komponente hinzukommt.

---

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. 103, 450.

[2]) Loewy, Müller, Cronheim und Bornstein, Einfluß des Seeklimas auf den Menschen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie VII, Heft 3.

Durch die freundliche Einladung von Herrn Prof. Pannwitz war es uns ermöglicht, an einer mehrwöchigen Expedition nach Teneriffa teilzunehmen und während der Überfahrt die beabsichtigten Untersuchungen durchzuführen. Es ist uns eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Pannwitz bei diesem Anlasse nochmals unseres wärmsten Dankes zu versichern. Dankbar gedenken wir auch der Liebenswürdigkeit der Leitung der Hamburg-Amerika-Linie, die uns auf dem Dampfer für die Durchführung der Beobachtungen eine größere Kabine einräumte.

Wir verließen am 12. März Hamburg mit dem Dampfer König Friedrich August und trafen am 14. März in Boulogne und Southampton ein. Am 15. März landete das Schiff in Coruña, am 16. in Vigo, am 17. in Lissabon, und am 19. März gingen wir in St. Cruz auf Teneriffa ans Land. Die Überfahrt war nur während des Passierens der Nordsee und des Kanals etwas stürmisch, später herrschte schönes Wetter. Das Schiff schaukelte nur wenig unter der herrschenden Dünung. Auf der Hinreise bestand bei Zuntz und Durig während der Fahrt durch die Nordsee etwas Unbehagen, das bei Z. am dritten Tage vollkommen geschwunden war. Z. aß dauernd mit großem Appetit und erholte sich zusehends. D. hatte ständig unter Unbehagen und mangelnder Appetenz zu leiden. Auf der Rückreise, die nur während der ersten Nacht etwas stürmisch war, litt Z. dauernd unter der Seekrankheit, während D. diesmal nach anfänglichem Unbehagen sich sehr wohl und bei großem Appetit befand.

Ein Stoffwechselversuch war für den Aufenthalt auf dem Schiffe nicht in Aussicht genommen, da dieser uns wohl auch nicht viel hätte aussagen können und mit großer Umständlichkeit verbunden gewesen wäre. Wir beschränkten uns daher auf die Untersuchung des Gaswechsels und der Atemmechanik, sowie auf Zählungen der Pulsfrequenz und Messung der Körpertemperatur. Die Beobachtungen wurden regelmäßig morgens nüchtern in Bettruhe bei möglichster Bewegungslosigkeit und Entspannung der Muskulatur ausgeführt. Seit der letzten Mahlzeit waren stets etwa 10 Stunden verstrichen.

Pulsfrequenz.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über das Verhalten der Pulsfrequenz während der Überfahrt und an den folgenden Tagen des Landaufenthaltes in Orotava auf Teneriffa.

Tabelle I.

Pulsfrequenzen (am Morgen).

Datum	Ort	Zuntz	Durig	Bemerkungen
	Berlin u. Wien	64	62	Mittelwerte
12. III.	Elbemündung	60	62	noch im Flusse
13. „	Nordsee	62	—	unruhiges Meer, leichte Seekrankheit
14. „	Canal la Manche	57	62—64	unruhiges Meer
15. „	Golf v. Biscaya	64	60—64	schönes Wetter, das Schiff schaukelt etwas
16. „	Bucht v. Vigo	59	57—64	in ruhigem Wasser
17. „	Hafen v. Lissabon	64	56—58	in der Tajomündung
18. „	ca. 35° Breite	65	58—69	Dünung
19. „	ca. 30° Breite	64	62—69	„
20. III.	Orotava	66	59 (4 × gezählt)	auf Teneriffa (am Lande)
21. „	„	(68)[1]	62 (6 × „)	„
22. „	„	(72)	58	„
23. „	„	71	57	„
24. „	„	—	62	„
25. „	„	62	60	„
26. „	„	65	68	„
27. „	„	63	55	„
		62	62	Mittelwerte für die Seefahrt
		65	61	„ „ Orotava
		64	62	„ „ Wien u. Berlin

Die Pulsfrequenz von Zuntz läßt während der Seefahrt keine Unterschiede gegenüber jener, die bei ihm am Lande beobachtet wird, erkennen. Zwischen dem 5. und 11. März, d. h. in der Woche vor der Abreise, wurde bei häufigem Zählen ein Minimum von 56, ein Maximum von 65 bei Bettruhe beobachtet. Etwas erhöht sind die Frequenzen in Orotava. Die Erklärung hierfür kann aber sehr wohl in dem Umstande gesucht werden, daß Zuntz vom 21. März an durch einige Tage an Darmbeschwerden litt. Während der Seefahrt wurden auch von ihm ab und zu Unterschiede in der Pulsfrequenz in aufeinander folgenden Minuten beobachtet.

Bei Durig zeigte die Pulsfrequenz insofern eine Änderung, als während der Seefahrt auffallende Schwankungen in der Zahl der Pulse beobachtet wurden. Wenn Minute um Minute die

[1]) Vier hintereinander ausgeführte Zählungen ergaben die Werte 81, 68, 80, 81, dabei bestand, abgesehen von einer Spur Kopfweh, vollkommenes Wohlbefinden; erst später dokumentierte sich durch faulig schmeckendes Aufstoßen eine Magenreizung, die auch noch am 22. März bestand; darum wurden diese Werte nicht mit gemittelt.

Pulse gezählt wurden, so waren die Werte, die sonst am Lande ganz konstant blieben, auf dem Schiffe bald höher, bald niedriger. Am 18. März betrugen die Unterschiede sogar 11 Schläge. Ähnliches wurde im Hochgebirge von Mosso und Fuchs beobachtet, während Durig und seine Mitarbeiter Schwankungen in der Pulsfrequenz auch auf dem Monte Rosa-Gipfel nicht nachweisen konnten.

Mosso[1]) beschreibt diese Frequenzänderung folgendermaßen: „Eine andere Tatsache von fundamentaler Bedeutung, die aus diesen Versuchen resultiert, ist der periodische Wechsel in der Frequenz der Herzschläge ... Auch in der an mir aufgenommenen Kurve sieht man diese Erscheinung, die ich niemals in der Ebene beobachtet habe. Da ich diese periodische Veränderung des Pulses jedoch während der Bergkrankheit beobachten konnte, so schließe ich, daß auf den Alpen die Funktion des Herzens sich in der Weise verändert, daß auch im Zustand der vollsten Ruhe und, wenn jemand glaubt, sich wohl zu befinden, Perioden auftreten, in denen die Herztätigkeit vermindert ist und in diesem Organe eine Lähmung zum Vorschein kommt, daß ferner auf eine solche Herabsetzung der Energie der Systole eine Periode folgt, in der die Tätigkeit gesteigert ist, wie man dies an der Verstärkung und der geringeren Frequenz der einzelnen Pulsationen deutlich wahrnimmt. Mir ist bis jetzt in der Physiologie des Menschen kein Vorgang bekannt, der uns den Anfang einer veränderten Herzfunktion, aus der Bergkrankheit hervorgehen kann, besser erklärt." Die Schwankungen waren bei Mosso recht bedeutende, von 73 bis 93 Pulse[2]), während einer durch 10 Minuten fortgesetzten Beobachtung. Bei Fuchs[3]) fanden sich auf Col d'Olen Schwankungen um 5 Schläge, (55 bis 60), auf dem Monte Rosa um 7 Schläge im Verlaufe von aufeinanderfolgenden Minuten, wogegen in Erlangen die Zählungen nicht mehr als um 1 oder 2 Schläge differierten.

Stellte sich die Erscheinung schon wegen des Fehlens solcher Frequenzperioden bei Durig, Kolmer, Rainer und Reichel, von denen Kolmer bergkrank war, als keine für das Hochgebirge typische Erscheinung dar, so weist die Tatsache, daß Durig zur Zeit bestehender leichter Beschwerden von Seekrankheit im Meeresniveau solche Frequenzperioden zeigte, die bei ihm auf dem Monte Rosa nicht zum Ausdruck gekommen waren, darauf hin, daß es sich wohl nicht um eine direkte Wirkung des Höhenklimas, bzw. der verschlechterten Sauerstoffversorgung oder etwa im Sinne der Anschauung

[1]) Der Mensch auf den Hochalpen 1899, 79.

[2]) l. c., S. 321.

[3]) R. F. Fuchs, Physiologische Studien im Hochgebirge. Sitzungsber. d. Erlanger physik.-med. Ges. 40, 210, 1908.

Hendersons um einen Mangel an Kohlensäure handeln dürfte. Viel naheliegender ist es, daran zu denken, daß bei dem Bestehen eines subjektiv mehr oder minder empfundenen Übelbefindens oder Unwohlseins oder bei reflektorischen Wirkungen auf die Herznerven vom Darmkanale aus eine Veränderung in der nervösen Steuerung der Herztätigkeit zustande kommt, sei es nun, daß der Vagustonus oder jener der Accelerantes dabei eine Rolle spielt. Auch an das Zustandekommen vorübergehender Hirnanämie unter Hyperämie der Eingeweidegefäße ist zu denken. Es darf nicht wundernehmen, wenn auf dem Monte Rosa, wo die Pulsfrequenz ohnedies eine ganz auffallende Labilität zeigt[1]), solche Einflüsse unter Umständen ganz besonders deutlich hervortreten. Für diese Auffassung spricht auch das in der Fußnote zu Tabelle I beschriebene Verhalten des Pulses von Zuntz am 31. März in Orotava. Der Puls schwankte bei ruhiger Bettlage um 13 Schläge. Die wahrscheinliche Ursache, eine Magenreizung, machte sich erst einige Stunden später subjektiv bemerkbar. Übrigens hat der eine von uns (Durig) inzwischen auch in der Ebene an sich selbst bei geringen Indispositionen des Verdauungstraktes ähnliche Perioden beobachten können (z. B. 24. März 1911: 62, 64, 67, 65, 62, 61 und ähnliches öfter). Es ist daher ganz wohl möglich, daß derartige Frequenzperioden in der Ebene ungleich häufiger sind, als man vielfach annimmt. Auf dem Schiffe werden die Frequenzperioden wohl ähnlich zu deuten sein wie die am Lande beobachteten, denn es ist naheliegend, anzunehmen, daß, ebenso wie bei den Verdauungsstörungen, das Unbehagen, das durch die Schaukelbewegung des Schiffes herbeigeführt wird und zu Appetitlosigkeit oder eventuell reflektorischem Erbrechen Anlaß gibt, durch die Reizung der Vagusenden im Magendarmtrakt bedingt ist. Als weiteres Moment kommt jedoch noch in Betracht, daß auch die Schaukelbewegungen an und für sich von Einfluß auf Blutdruck und Herzarbeit sind, da Lageänderungen die Blutversorgung des Gehirns und der Extremitäten dauernd in einer Weise, an die der Organismus des Landbewohners nicht angepaßt ist, von Moment zu Moment ändern. Die hierdurch ausgelösten Reaktionen des vaso-

---

[1]) Durig und Kolmer, Denkschr. d. Wiener Akad. d. Wiss. 86, 41.

motorischen Zentrums einerseits und des Herzens andererseits können sehr wohl zu Unregelmäßigkeiten des Pulses Anlaß geben. Immerhin spricht die Beobachtung am 16. und 17. März, an welchen Tagen das Schiff zur Zeit der Pulszählung im ruhigen Hafen lag, dafür, daß wohl der schlechte Ernährungszustand bei bestehender Verdauungsstörung als hauptsächliche Ursache für das Auftreten der Frequenzperioden anzunehmen sein dürfte, wenn man nicht annehmen will, daß die Wirkung der Schaukelbewegungen diese längere Zeit überdauert.

Körpertemperatur.

Die in der folgenden Tabelle angeführten Werte für die Körpertemperatur, die stets im Rektum gemessen wurde, und zwar morgens vor dem Aufstehen in Ruhelage, zeigen, daß das Seeklima ohne Einfluß auf die Körperwärme gewesen ist. Diese kann also bei Durig nicht den Anlaß zum Auftreten der periodischen Pulsfrequenzschwankungen gegeben haben. Bei Zuntz finden sich in Orotava als Folge der Darmstörung höhere Werte.

Tabelle II.
Körpertemperatur (am Morgen).

Datum	Ort	Zuntz	Durig	Bemerkungen
	Berlin u. Wien	36,8	36,6	Mittelwerte
12. III.	Elbemündung	36,3	—	noch im Flusse
13. „	Nordsee	36,8	—	unruhiges Meer } leichte Seekrankheit
14. „	Canal la Manche	36,6	36,6	„ „ } bei beiden
15. „	Golf v. Biscaya	36,6	36,8	schönes Wetter, Schiff schaukelt etwas
16. „	Bucht v. Vigo	36,8	36,4	in ruhigem Wasser
17. „	Hafen v. Lissabon	—	36,4	in der Tajomündung
18. „	ca. 35° Breite	36,9	36,4	Dünung
19. „	ca. 30° Breite	36,6	36,6	„
20. III.	Orotava	36,6	36,7	auf Teneriffa (am Lande)
21. „	„	(37,3)	36,5	„ (Darmreizung bei Z.)
22. „	„	37,1	36,6	„
23. „	„	36,8	36,6	„
24. „	„	—	36,6	„
25. „	„	36,5	36,6	„
26. „	„	36,6	37,1	„
27. „	„	36,4	36,6	„
		36,7	36,5	Mittelwerte für die Seefahrt
		36,7	36,8	„ „ Orotava
		36,8	36,6	„ „ Wien u. Berlin

Die bei Zuntz regelmäßig, bei Durig mehrfach abends nach dem Zubettegehen ausgeführten Temperaturmessungen ergaben im Durchschnitt fast dieselben Werte wie die Morgenmessungen. Wenn wir längere Zeit ruhig in nicht zu warmem Raume gesessen hatten, waren die Temperaturen sogar etwas niedriger als am folgenden Morgen.

Die Mittelwerte waren bei Zuntz:

in Berlin . . .	morgens	36,8°,	abends	36,7°,
auf See . . .	„	36,7°,	„	36,7°,
in Orotava . .	„	36,7°,	„	36,7°.

Hier ist nur die Messung auf See am 18. März abends mit 37,25° ausgeschaltet. Das sehr opulente und lange dauernde Diner im heißen Speisesaal zu Ehren des Kapitäns hatte offenbar die Temperatur emporgetrieben.

Respirationsversuche.

Die Respirationsversuche wurden morgens im Bett vor dem Aufstehen ausgeführt. Ein langer $2^1/_2$ cm weiter Schlauch führte als Inspirationsleitung frische Außenluft aus dem Freien von der Schiffsluke her zu. Die Gase wurden in Glashahnbüretten aufgefangen. Von diesen gingen leider bei der ungestümen Art der Ausbootung in St. Cruz einige zugrunde, so daß die betreffenden Versuche nicht berücksichtigt werden konnten. Wegen einer Undichtigkeit in den Verbindungen mußten auch die am ersten Tage (dem 13. März) ausgeführten Beobachtungen verworfen werden.

Die folgenden zwei Tabellen (Nr. III und IV) geben einen Überblick über die Größe des Ruheumsatzes und die Atemmechanik. Betrachtet man vorerst die geatmeten Gasvolumina, so sieht man, daß bei Zuntz während der Seefahrt mehr ventiliert wurde als vorher in Berlin und nachher in Orotava oder im Mittel der Versuche in Berlin in den Jahren 1902 und 1903. Auch die Ventilation bei den Versuchen in Brienz im Jahre 1903 bleibt mit 4725 ccm pro Minute wesentlich hinter jener auf dem Schiffe zurück. Im Gegensatz zu diesem Verhalten steht aber jenes von Durig, bei dem die Ventilation auf dem Schiffe während der Seefahrt mit 5960 ccm niedriger als zur selben Jahreszeit am Lande in Wien war (6208 ccm). Analog wie die beobachteten Volumina verhalten sich die auf 0°, 760 mm und Trockenheit reduzierten Volumina. Es kann daher kein Schluß auf eine Anregung der Ventilation unter dem Einflusse des Seeklimas gezogen werden. Zum mindesten

Tabelle III.

Zuntz.

Versuch Nr.	Tag	Barometer	Geatmet pro Minute Liter beobachtet	Geatmet pro Minute Liter reduziert	Atemzüge pro Minute	Volumen eines Atemzuges ccm	CO_2-Zuwachs %	O_2-Verbrauch %	Pro Minute ccm CO_2 prod.	Pro Minute ccm O_2 verbr.	Resp. Quot.	Calorien pro Minute	Bemerkungen
						Vorversuche in Berlin.							
	8. II.	ca. 757[1]	4,99	4,44	6,1	818	4,47	5,16	198,4	229,0	0,866	1,118	
	8. „	„ 757	5,13	4,55	5,8	885	4,41	5,21	200,8	237,2	0,846	1,152	
	17. „	756,8	4,92	4,49	5,3	928	4,00	5,05	178,9	225,8	0,792	1,082	
	22. „	760,8	5,12	4,56	6,0	853	4,30	5,39	196,2	245,9	0,798	1,180	
	22. „	761,3	5,19	4,63	6,2	838	4,33	5,11	200,9	236,8	0,848	1,151	
Mittel der Vorversuche in Berlin			5,07	4,53	5,9	864	4,30	5,18	195,0	234,9	0,830	1,137	Nacktgew. 68,52 kg
						Schiffsversuche.							
4	14. III.	764,6	5,69	5,39	7,0	811	3,37	4,27	185,8	230,1	0,789	1,102	Golf von Biscaya
7	15. „	764,8	6,01	5,63	7,0	857	3,36	4,25	189,2	239,4	0,791	1,147	vor Coruña
8			6,03	5,64	6,7	900	3,58	4,31	202,0	243,2	0,831	1,177	
11	16. „	767,3	6,08	5,75	7,1	856	3,46	3,99	198,8	229,3	0,861	1,120	Bucht von Vigo
12			6,00	5,67	7,1	846	3,37	4,06	191,1	230,2	0,831	1,114	
15	17. „	764,6	5,84	5,43	7,1	822	3,58	4,31	194,4	234,1	0,831	1,133	Hafen von Lissabon
16			5,70	5,32	7,0	815	3,57	4,41	189,8	234,5	0,821	1,132	
17	18. „	762,6	6,14	5,63	6,8	903	3,46	4,06	194,7	228,5	0,852	1,137	zwischen Lissabon und Teneriffa
18			5,88	5,39	7,0	840	3,54	4,29	190,7	231,1	0,825	1,117	
			5,93	5,54	7,0	850	3,48	4,22	192,8	233,4	0,830	1,131	Mittel d. Schiffsvers.
			5,00	4,64	—	—	—	—	190,7	233,5	0,817	1,123	Berlin, Winter 1903[2]
			5,12	4,60	5,3	965	4,28	5,17	194,8	238,1	0,818	1,174	Berlin 1902[2]

[1]) Die Gasuhrwerte wurden mittels Thermobarometer reduziert, darum fehlt die Barometerablesung.

[2]) Zuntz, Loewy, Müller und Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen. Anhangstabelle XV.

Tabelle IV.

Durig.

Versuch Nr.	Tag	Barometer	Geatmet pro Minute Liter		Atemzüge pro Minute	Volumen eines Atemzuges ccm	CO_2-Zuwachs %	O_2-Verbrauch %	Pro Minute ccm		Resp. Quot.	Calorien pro Minute	Bemerkungen
			beobachtet	reduziert					CO_2 prod.	O_2 verbr.			
						Schiffsversuche.							
5	14. III.	764,6	6,16	5,68	8,4	733	2,90	3,70	164,9	210,4	0,783	1,006	Golf von Biscaya
6			6,45	6,08	10,4	620	2,80	3,70	170,3	225,0	0,756	1,068	
9	15. "	764,8	6,06	5,66	9,0	674	3,17	3,81	179,4	215,7	0,832	1,044	vor Caruña
10			5,56	5,19	9,0	618	3,25	4,21	168,9	218,8	0,771	1,043	
13	16. "	767,3	5,86	5,50	8,5	684	3,27	4,40	179,7	225,3	0,797	1,080	Bucht von Vigo
14			5,90	5,56	9,4	628	3,05	3,93	169,5	218,5	0,766	1,043	
19	18. "	762,6	6,07	5,56	8,7	698	3,02	3,86	177,9	214,6	0,829	1,038	zwischen Lissabon und Teneriffa
20			6,07	5,56	9,2	659	3,03	3,99	168,4	221,8	0,760	1,054	
21			5,82	5,33	8,5	685	3,24	4,10	172,7	218,5	0,790	1,046	
22			5,69	5,21	9,0	632	3,30	4,08	172,0	212,6	0,808	1,023	
			5,96	**5,53**	**9,0**	**663**	**3,10**	**3,95**	**173,4**	**218,1**	**0,790**	**1,045**	**Mittel d. Schiffsvers.**
			6,21	**5,83**	**10,5**	**588**	**3,38**	**3,68**	**196,9**	**214,5**	**0,922**	**1,062**	**Wien, März 1907[1])**

[1]) Denkschr. d. Wiener Akad. d. Wiss. 86, 131, 207 u. 446.

ist die Wirkung keine eindeutige. Genau so wie mit dem Atemvolumen verhält es sich mit Zahl und Tiefe der Atemzüge. Bei Zuntz, bei dem die Frequenz der Atemzüge überhaupt immer eine ganz ungewöhnlich niedrige ist, fand sich auf dem Schiffe eine geringe Steigerung (von 5,9 resp. 5,3 auf 7), bei Durig dagegen eine geringe Abnahme (von 10,5 auf 9). Das durchschnittliche Volumen des einzelnen Atemzuges zeigt bei den Beobachtungen am Lande und auf dem Schiff keine Unterschiede, die größer wären als jene, die in aufeinanderfolgenden Beobachtungen unter sonst gleichen Bedingungen gefunden werden.

Die widersprechenden Befunde, die bei Durig und Zuntz erhoben wurden, lassen an die Möglichkeit denken, daß die verschiedenen, auf dem Meere wirksamen Momente die Innervation der Atmung in verschiedener Weise beeinflussen. Es ist ganz wohl denkbar, daß die auf dem Meere wirksamen klimatischen Reize die Atemarbeit anregen, während Übelkeit, Unbehagen und die Zeichen der Seekrankheit, die bei D. auf der Hinfahrt ausgesprochen waren, die Ventilation herabsetzen. Weitere Beobachtungen in dieser Richtung wären sehr erwünscht.

Wenn man den Chemismus des Gaswechsels betrachtet, sieht man, daß bei Zuntz und Durig der Sauerstoffverbrauch und bei Zuntz auch die Kohlensäureproduktion auf dem Schiffe fast genau so groß wie am Lande waren, dementsprechend ist die Höhe des calorischen Umsatzes bis auf die Größe der Fehlergrenzen und die durch physiologische Schwankungen bedingten Unterschiede genau dieselbe geblieben. Die Unterschiede im respiratorischen Quotienten bei Durig gegenüber den Versuchen vom Jahre 1907 sind auf die Größe der CO_2-Produktion zurückzuführen und durch die andersartige Ernährung während der Versuche im Jahre 1907 und während der Seefahrt eindeutig zu erklären. Die im Jahre 1903[1]) von Durig gefundenen respiratorischen Quotienten sind von derselben Höhe wie die auf dem Schiff beobachteten.

Die vorzügliche Übereinstimmung der Werte für den Erhaltungsumsatz bei beiden Versuchspersonen, von denen die eine dauernd etwas seekrank, die andere vollkommen wohlauf

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Suppl., 423, 1904.

war, berechtigt zu dem Schlusse, daß die Seefahrt keine anregende, aber auch keine vermindernde Wirkung auf den Stoffwechsel ausgeübt hat. Dieser Umstand erscheint darum besonders bedeutungsvoll, weil man sich während der Seefahrt — ausgenommen die kurze Zeit, die man bei den Mahlzeiten im Inneren des Schiffes verbringt — dauernd dem Winde, der Besonnung und den sonstigen Einflüssen des Seeklimas aussetzt, so daß wenigstens für die beiden Versuchspersonen neuerlich der Beweis erbracht ist, daß eine Wirkung der bekannten klimatischen Faktoren, wenn nicht ganz besondere Bedingungen vorwalten (z. B. in bedeutender Bergeshöhe), nicht nachzuweisen ist. Dieses Ergebnis steht in vollem Einklang mit jenem, das unsere früheren Versuche geliefert hatten[1]).

Es erübrigt noch, auf die im Seebade von Loewy, Müller, Cronheim und Bornstein[2]) ausgeführten Beobachtungen hinzuweisen. Die im Jahre 1904 an Frau M. ausgeführten Beobachtungen lieferten ein negatives Resultat, ein Einfluß des Seeklimas auf die Höhe des Erhaltungsumsatzes war nicht nachzuweisen gewesen; bei Loewy trat eine Umsatzsteigerung auf, die später verschwand, während bei Müller dauernd eine geringe Erhöhung des Umsatzes beobachtet wurde. Die Versuche waren aber insofern nicht ganz einwandfrei, als ein Teil der Beobachtungen nach dem Frühstück, der andere bei vollkommen nüchternem Zustand ausgeführt wurde. Auch eine Steigerung der Ventilation wurde während des Aufenthaltes an der See beobachtet, das Ausmaß übersteigt aber jene Schwankungen kaum, die man an ein und derselben Versuchsperson bei verschiedenen Temperaturen am selben Orte beobachten kann. Daß die Temperaturen in den Morgenstunden in Berlin und auf Sylt ganz wesentlich verschiedene gewesen sein dürften, kann wohl als sicher angenommen werden. Unter wesentlich eindeutigeren Bedingungen wurden die Versuche von Loewy,

---

[1]) Zusammenstellungen hierüber und über einschlägige Versuche anderer Autoren bei A. Loewy in Oppenheimers Handb. [4, I] im Jahre 1908 und bei Durig, Ergebnisse der Monte Rosa-Expedition v. J. 1906. Denkschr. d. Wiener Akad. d. Wissensch. 86, 168, 1911.

[2]) Loewy und Müller, Arch. f. d. ges. Physiol. 103, 450, 1904. Dieselben mit Cronheim und Bornstein, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 7, 1910.

Müller, **Cronheim** und **Bornstein** im Jahre 1908 ausgeführt. Diesmal war bei keiner der Versuchspersonen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches und des calorischen Wertes für den Erhaltungsumsatz nachzuweisen, eher wäre vielleicht eine Tendenz zu einem Sinken des Sauerstoffverbrauches abzuleiten; wenn man jedoch die direkt vergleichbaren Werte in Parallele stellt, so sieht man, daß diese derart übereinandergreifen, daß man viel eher von einer befriedigenden Konstanz der Werte sprechen wird. Eine Änderung in der Größe der Ventilation wurde nicht beobachtet, dagegen war in einzelnen Fällen der respiratorische Quotient erniedrigt, ohne daß es möglich gewesen wäre, die Ursache für dieses Verhalten zu erkennen. Das Sinken des Quotienten war stets durch eine Abnahme der CO_2-Ausscheidung (der Produktion?) bedingt, da die Größe des Sauerstoffverbrauches im allgemeinen ziemlich konstant blieb. Die Werte der morgens nüchtern in Körperruhe bestimmten Pulsfrequenzen stimmten mit jenen, die in Berlin beobachtet wurden, vollkommen überein, und ebenso zeigten die Morgentemperaturen, wenn sie an der ruhenden nüchternen Person gemessen wurden, im Seebade keine Änderung.

Demnach stehen die Ergebnisse der am Lande, aber unter der Einwirkung des Seeklimas ausgeführten Untersuchungen in einem guten Einklange mit unseren neuen Beobachtungen, so daß ein neuerlicher Beweis dafür erbracht ist, mit welcher Zähigkeit der Körper die Größe seiner unumgänglich nötigen Verbrennungsvorgänge auf einem konstanten Wert erhält. Ebensowenig wie das Tropen- und das Polarklima, abgesehen vielleicht von den Wirkungen der langen Lichtentziehung im polaren Winter[1]), die Größe des Erhaltungsumsatzes zu beeinflussen vermögen, ebensowenig ändert nach den bisherigen Erfahrungen auch das Seeklima, ja selbst leichte Seekrankheit die Größe des Erhaltungsumsatzes. Noch wesentlich eindeutiger erscheint dies Verhalten ausgeprägt, wenn man die Größe des calorischen Umsatzes, auf das Quadratmeter Körperoberfläche berechnet, in Parallele stellt, wie dies folgende Tabelle zeigt, in der die Werte von 3 Personen, deren Körpergewichte von 58 bis 86 kg

---

[1]) **J. Lindhard**, Physiology of Respiration under the Arctic Climate. Kobenhavn 1910.

differieren, eingesetzt sind. Die Übereinstimmung der Werte zeigt nicht nur die große Unabhängigkeit des Erhaltungsumsatzes von klimatischen Verhältnissen, sondern gibt auch einen guten Beleg für die Verläßlichkeit der verwendeten Methodik.

Tabelle IV.

Calorien pro Quadratmeter und Minute[1].

	Zuntz	Durig	Jahreszeit	Reichel	Durig
Berlin (Wien) . .	0,534	0,553	Januar .	0,576	0,540
Golf von Biscaya .	0,538	0,537	März . .	0,557	0,545
Golf von Coruña .	0,568	0,538	Juli . .	0,572	0,542
Vigo	0,545	0,551			
Lissabon	0,552	—			
30° Breite	0,544	0,541			

Als Ergebnis der auf dem Schiffe ausgeführten Versuche kann also hervorgehoben werden, daß beide Versuchspersonen während der Seefahrt und trotz teilweiser leichter Erkrankung an Seekrankheit keine Veränderungen in bezug auf mittlere Pulsfrequenz, Körpertemperatur und Größe des Erhaltungsumsatzes aufwiesen. Besonders bei der einen Versuchsperson zeigte sich eine periodisch wechselnde Höhe der Pulsfrequenzen, auch Schwankungen in der Zahl der pro Minute ausgeführten Atemzüge wurden beobachtet. Die Größe der Ventilation und die Tiefe des einzelnen Atemzuges zeigt geringe Unterschiede, die an die Grenzen jener Schwankungen heranreichen, die auch am Lande beobachtet werden, sie berechtigen daher nicht zur Annahme einer spezifischen Wirkung des Seeklimas auf die Atemmechanik. Bei beiden Versuchspersonen wies der respiratorische Quotient Werte auf, die ganz jenen entsprechen, die unter gewöhnlichen Bedingungen bei ihnen am Lande beobachtet werden. Eine Reizwirkung der im Seeklima sich geltend machenden klimatischen Faktoren konnte demnach nicht nachgewiesen werden.

[1]) Durig, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 18.

Beobachtungen über die Wirkung des Höhenklimas auf Teneriffa.

Von

A. Durig und N. Zuntz.

(Unter Mitwirkung von H. v. Schrötter.)

(Eingegangen am 5. Februar 1912.)

Die bisherigen Untersuchungen über die Wirkungen des Höhenklimas sind nahezu sämtlich in den Alpen und in deren Eisregion ausgeführt worden. Es liegen nur wenige Beobachtungen aus Höhenstationen vor, bei denen in größerer Meereshöhe die Veränderungen im physiologischen Verhalten des Menschen untersucht worden sind, ohne daß hierbei die Wirkung eines anstrengenden Anstieges oder jene der niedrigen Temperatur der Hochregion in Betracht gekommen wäre. Es finden sich wohl ziemlich viele Angaben über das Verhalten des Pulses und über Blutbefunde, die in großen Höhen unter wärmerem Klima erhoben wurden, diese bedürfen aber wegen der wechselnden Bedingungen, die ihnen zugrunde lagen, und wegen der kaum stichhaltigen Deutung, die ihnen meist gegeben wurde, einer weiteren Ergänzung. Es war uns daher ein willkommener Anlaß, der Einladung von Prof. Dr. G. Pannwitz folgend an einer Expedition nach Teneriffa teilzunehmen, um auf der klassischen Stätte, an der die schönen Versuche Marcets im Jahre 1878[1]) ausgeführt worden waren, mit verbesserter Methodik neue Beobachtungen ausführen zu können. Diese sollten Aufschlüsse liefern, ob die Ergebnisse, die Zuntz und Durig auf dem Monte Rosa gewonnen hatten, auch unter den geänderten Bedingungen des warmen Klimas von Tene-

[1]) Marcet, Proceedings of the Royal Society of London 28, 498, 1879.

riffa volle Geltung behalten oder ob doch den Faktoren Wärme und Licht ein wesentlicher Einfluß auf die nachweislichen Veränderungen im physiologischen Verhalten des Menschen im Höhenklima zuzuschreiben sei. Die geplanten Untersuchungen sollten sich auf die Feststellung des Erhaltungsumsatzes im Respirationsversuche, auf die Prüfung des Verhaltens von Puls, Blutdruck und Körpertemperatur und endlich auf die Ermittelung der Blutalkalinität erstrecken. Andere Programmpunkte, die jedoch nicht zur Erledigung gelangten, waren Bestimmungen der Gesamtblutmenge und des Sauerstoffbindungsvermögens des Blutes gewesen. Diese von uns gelassene Lücke wird durch die Untersuchungen der gemeinschaftlich mit uns auf Teneriffa tätigen Herren Barcroft und Douglas[1]) zu einem gewissen Grade ausgefüllt. Es wurden von uns auch einige Daten zur Bestimmung der Gastension im Venenblute und im Anschluß daran der Herzarbeit nach der Methode von Plesch gewonnen; diese sowie einige Untersuchungen über die Hautsekretion, die wir auf Teneriffa ausführten, werden demnächst veröffentlicht werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Einwirkung des Lichtes auf den Menschen zugewendet werden, da ja gerade die mächtig gesteigerte Wirkung der Sonnenstrahlung auf Teneriffa[2]) und besonders in der Höhe der Cañadas und der Alta Vista zum Studium dieser Frage aufforderten. Eine Untersuchung der Klimawirkungen auf Teneriffa schien auch aus einem rein praktischen Gesichtspunkte recht erwünscht. Galt es doch zu entscheiden, ob man aus dem geänderten physiologischen Verhalten normaler Menschen Rückschlüsse auf eine günstige und erwünschte Reizwirkung des Höhenklimas auf Teneriffa ziehen könnte, die sich der Klimatherapeut hätte zunutze machen können.

---

[1]) Joseph Barcroft, The effect of altitude on the dissociation curve of blood. Journ. of Physiol. 42, 1911. — C. G. Douglas, Determination of the total Oxygen capacity and blood volume at different altitudes. Ebenda 40, Nr. 6, 1910.

[2]) Vgl. Rübel (Vierteljahresschr. d. Naturf.-Ges., Zürich 54, 289), dessen Beobachtungen durch die Messungen ergänzt wurden, welche H. v. Schrötter an unseren Aufenthaltsorten angestellt hat, s. dessen vorl. Bericht in seinem Referat zur Heliotherapie der Tuberkulose, Berlin 1912 (hierzu übrigens vorstehende Abhandlung).

Wie in einer früheren Mitteilung erwähnt[1]), trafen wir am 19. März 1910 abends in Orotava Puerto ein. An uns selbst nahmen wir dort nur Zählungen der Pulsfrequenz und Messungen der Körpertemperatur und des Blutdruckes vor, ohne jedoch Atmungsversuche auszuführen, da von Zuntz und Durig eine ganze Summe von Beobachtungen im Meeresniveau vorliegt. Dagegen wurden an Carrière, einem unserer jungen Begleiter, Respirationsversuche angestellt, die als Standardwerte für die auch an ihm auszuführenden Höhenversuche dienen sollten. Die Analysen wurden sämtlich als Doppelanalysen im unmittelbaren Anschlusse an die Respirationsversuche mit dem an anderem Orte[2]) beschriebenen Analysenapparat ausgeführt. Es ist wohl nicht nötig, eigens zu erwähnen, daß die Gasuhr vor der Abfahrt und nach der Rückkehr geeicht und deren Fehler in Rechnung gestellt wurden. Die Methode war im übrigen ganz analog der von uns gewöhnlich verwendeten. Am 29. waren wir alle im Observatorium auf den Cañadas (2100 m) versammelt, nachdem die einzelnen Teilnehmer der Expedition an den vorhergehenden Tagen auf Maultieren zum neuen Standlager hinauf geritten waren — nur Durig hatte den Weg zu Fuß zurückgelegt. Wir waren überrascht, die Temperaturen in mancher Hinsicht nicht wesentlich anders wie auf dem Monte Rosa zu finden. Während wir dort in kalten Nächten bis zu — 9° im Schlafraume beobachteten und während gewöhnlich in der Hütte die Temperatur nur wenig um 0° schwankte, erwachten wir auch in den Cañadas am Morgen fast stets bei Temperaturen von — 2° bis — 3°. Nach dem Minimumthermometer war aber die Temperatur im Schlafraume während der Nacht bis — 6° gesunken. Auch die höchsten unter Tags mit dem Solarthermometer gemessenen Temperaturen, die auf dem Monte Rosa 50 bis 60° erreichten, stimmen mit jenen überein, die von uns in den Cañadas gemessen wurden. Wesentlich verschieden waren allerdings die wahren Lufttemperaturen unter Tags, die natürlich in den Cañadas ungleich höher lagen als im Freien auf dem Monte Rosa. Es sei daran erinnert, daß unsere Versuche auf dem Monte Rosa im August, auf Teneriffa dagegen im März und anfangs April ausgeführt wurden.

Am 7. April stiegen wir zu der 3260 m hoch gelegenen Alta Vista auf, wo wir unsere Beobachtungen bis zum 10. April fortsetzten, um an diesem Tage wieder zu den Cañadas abzusteigen. Die bei den Respirationsversuchen auf der Alta Vista gewonnenen Versuchsgase wurden in den Cañadas analysiert. Am 13. April beendeten wir unsere Arbeiten und kehrten über Orotava nach St. Cruz zurück.

Über das Verhalten von Puls (Blutdruck) und Körpertemperatur.

Das Verhalten des Pulses im Höhenklima wurde schon in einer Reihe von älteren Abhandlungen ausführlich be-

[1]) Diese Zeitschr. 39, 423, 1912.

[2]) Durig, Denkschr. d. Wien. Akad. 86, 126.

handelt[1]), die einschlägige Literatur fand eine kritische Besprechung in den Ergebnissen der Monte Rosa-Expedition vom Jahre 1906[2]), in denen auch eine große Zahl neuer Beobachtungen mitgeteilt wurde. Das vorliegende Material führte zu dem Schlusse, daß erst in sehr großen Höhen (über 3000 m) bei jenen Personen, bei denen die Zählung der Pulsfrequenz unter sicher einwandsfreien Grundbedingungen ausgeführt wurde, eine Vermehrung der Pulsfrequenz zu beobachten war.

Weder Zuntz und seine Mitarbeiter hatten im Jahre 1901 eine Vermehrung der Pulszahlen auf dem Rothorn (2130 m) und auf Col d'Olen (2990 m) gefunden, noch war eine solche bei Durig und seinen Begleitern aufgetreten, so lange sie nicht in größere Höhen vorgedrungen waren. In 4560 m Höhe war eine ganz auffallende Labilität der Pulsfrequenz beobachtet worden, die dadurch gekennzeichnet war, daß geringfügige, oft nicht einmal zu ermittelnde Anlässe genügten, die Pulsfrequenz in die Höhe zu treiben.

In neuerer Zeit hat R. F. Fuchs[3]) abermals Zählungen der Pulsfrequenz in verschiedenen Höhenstationen durchgeführt und ist dabei zum Resultate gekommen, „daß mit der barometerischen Erhebung die Pulsfrequenz zunimmt, beim Abstieg in die Ebene wieder abnimmt". Die von ihm auf Col d'Olen in 2990 m Höhe beobachtete Frequenzsteigung, die sich allmählich rückbildete, ist allerdings eine recht geringe, so daß Fuchs selbst ihr keine wesentliche Bedeutung beimißt, dagegen beobachtete er aber eine deutliche Periodizität in der Stärke und Frequenz der Pulse, die er als charakteristisches Zeichen der im Höhenklima einsetzenden verminderten Leistungsfähigkeit des Herzens anspricht. Diese Periodizität war ausgesprochener auf dem Monte Rosa-Gipfel (4560 m) als auf Col d'Olen. Auch die größere Labilität des Pulses, wie sie die früheren Beobachter gesehen hatten, kam bei ihm deutlich zum Ausdruck. Gerade so wie Zuntz und seine Mitarbeiter, fand er das wesentliche Anwachsen der Pulsfrequenz im Sitzen und im Stehen gegenüber dem Liegen. — Wie in der vorhergehenden Mitteilung angeführt, begegnet man einer Periodizität des Pulses, die darin ausgedrückt ist, daß die Pulsfrequenzen in einzelnen sich folgenden Minuten bald größer, bald kleiner werden, auch auf dem Meere, ja selbst in der Ebene, im

---

[1]) Mosso, Der Mensch auf den Hochalpen. Leipzig, Veit & Co. 1899. — Kronecker, Die Bergkrankheit. Urban und Schwarzenberg, Berlin 1903. — Jaquet, Über die physiologischen Wirkungen des Höhenklimas. Programm zur Rektoratsfeier der Universität Basel 1904. — Zuntz, Loewy, Müller und Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin, Bong 1906.

[2]) Durig und Kolmer, Denkschr. d. Wien. Akad. 86, 37, 1911.

[3]) Fuchs, Sitzungsber. d. physikal. med. Soc. in Erlangen 1908. 40, 21.

Binnenlande. Wie schon Mosso beobachtete, scheint bestehende Bergkrankheit das Auftreten solcher Perioden zu begünstigen. Bemerkenswert bleibt es aber, daß die bergkranke Versuchsperson, die an Durigs Expedition teilnahm, auf dem Monte Rosa niemals solche Perioden aufwies. Auch bei unseren Versuchen in den Cañadas und auf der Alta Vista, die fast 300 m höher gelegen ist als Col d'Olen, konnten wir niemals Periodizität des Pulses beobachten, obwohl der eine von uns eine solche während der Seefahrt gezeigt hatte. Wir können demnach wohl annehmen, daß der ab und zu auch im Hochgebirge zu beobachtende Wechsel der Pulsfrequenz im Verlauf einzelner Minuten keine allgemeine und auch keine typische im Gefolge der Höhenwirkung auftretende Erscheinung vorstellen dürfte.

Über die Zahl der Pulsschläge pro Minute, die wir während der Versuche auf Teneriffa beobachteten, gibt folgende Tabelle Aufschluß, und zwar am besten durch die am Fuße angeführten Mittelwerte. Es ergibt sich, daß bei Carrière aber auch bei Pannwitz jun. zu Beginn des Aufenthalts in den 2100 m hohen Cañadas die Pulsfrequenz erhöht war; besonders deutlich ist dies bei Carrière zu sehen, bei dem sich die Steigerung auf die ganze erste Aufenthaltswoche erstreckt. Bei Zuntz war in den Cañadas gar keine Erhöhung der Pulsfrequenz während des Beginnes des Aufenthaltes zu bemerken, an 2 Tagen treten aber erhöhte Werte auf, ähnlich wie sie auch bei einer Darmstörung in Orotava beobachtet worden waren. Im Mittel liegt aber die Pulsfrequenz bei ihm in den Cañadas niedriger als in Orotava, was sich sehr leicht dadurch erklären läßt, daß er in dem zugigen, kalten Schlafraume während der Nacht unter die Norm abgekühlt wurde. Bei Durig liegt die Pulsfrequenz am Tage nach der Ankunft höher als an den späteren Tagen; dies kann vielleicht dadurch bedingt sein, daß er in sehr raschem Tempo zum Observatorium aufgestiegen war und dann bis spät in den Abend hinein ziemlich angestrengt mit dem Auspacken und der Einrichtung des Laboratoriums zu tun hatte. Da der Wert für die Pulsfrequenz aber genau jenen Zahlen entspricht, die in Orotava vor dem Aufstieg gefunden wurden, kann es sich auch um ein Weiterwirken jener Momente gehandelt haben, die seine Pulsfrequenz in Orotava in den letzten Tagen etwas in die Höhe getrieben hatten. Diese letztere Annahme ist darum die wahrscheinlichere, weil Durig am 31. III. keine Frequenzsteigerung aufwies, obwohl er am Tage vorher in der Mittagshitze in sehr

raschem Tempo auf den Guajara-Gipfel geeilt war. Auch der sehr forcierte Marsch auf den Pik de Teyde vom 1. IV. hatte keineswegs eine beträchtliche Erhöhung der Frequenz am nächsten Tage zur Folge, denn Schwankungen um drei Pulsschläge von einem Tag auf den anderen beobachteten wir nicht nur an uns allen in Orotava, sondern auch wiederholt bei Zählungen der Pulse in der Heimat.

Tabelle I.

Verhalten der Pulsfrequenzen am Morgen.

Datum	Zuntz	Durig	Carrière	Pannwitz	Bemerkungen
20. III.	66	59	—	—	
21. „	[78] [1]	62	59	54	
22. „	[72]	58	50	64	
23. „	71	57	49	54	Orotava
24. „	—	62	57	52	
25. „	62	60	55	58	
26. „	65	68	52	54	
27. „	63	65	—	62	
28. „	71	67	—	59	
29. „	61	66	—	52	Cañadas
30. „	61	62	60	50	
31. „	66	60	67	51	
1. IV.	61	62	68	—	
2. „	72	66 [2]	67	—	
3. „	63	60	59	—	
4. „	59	66	50	—	
5. „	61	60	50	—	
6. „	59	65	54	—	
7. „	—	—	50	—	
8. „	68	82	61	—	Alta Vista
9. „	—	78	64	—	
10. „	—	72	63	—	
11. „	66	58	58	—	Cañadas
12. „	65	—	55	—	
	66 [3]	62	57	56	Mittel Orotava
	63	63	58	55	„ Cañadas
	68	77	63	—	„ Alta Vista
	65	58	58	—	„ Cañadas

Dieses Resultat, daß selbst eine recht forcierte, anstrengende Leistung, wie dies die Tour auf den Pik-Gipfel und

[1]) Verdauungsstörung, darum nicht gemittelt.

[2]) Nach längerem Sprechen.

[3]) Am 13. bis 15. ergaben die Morgenzählungen im Meeresniveau (Icod, Orotava) die Zahlen 68, 68, 63. Mittel 66 wie vor dem Höhenaufenthalt.

zurück in 5 Stunden vorstellt, die Pulsfrequenz beim körperlich Leistungsfähigen am kommenden Morgen nicht mehr beeinflußt, steht in sehr guter Übereinstimmung mit den Erfahrungen, die sowohl Zuntz und seine Mitarbeiter wie Durig und dessen Begleiter machten, so daß es wohl als ein Zeichen eines leicht zu Veränderungen neigenden, nicht vollkommen funktionstüchtigen Herzens gelten kann, wenn in so geringen Höhen schon andauernde Frequenzsteigerungen nach vorangegangener Anstrengung beobachtet werden[1]).

Die niedrigen Werte, die Zuntz während des ganzen Aufenthaltes in den Cañadas zeigt, sind wohl durch die Erniedrigung seiner Körpertemperatur in dem sehr kalten Schlafraum bedingt. Auch subjektiv hatte Zuntz mehrfach während eines großen Teiles der Nacht Kältegefühl, das Zittern auslöste. In den zwei Nächten nach der Rückkehr von der Alta Vista bestand behagliches Wärmegefühl und damit dieselbe Pulsfrequenz wie in Orotava, die dann auch während der nächsten drei Tage im Meeresniveau unverändert blieb.

In den 2160 m hohen Cañadas hat demnach ausschließlich bei dem jugendlichen Carrière eine wirklich deutliche Steigerung der Pulsfrequenz eingesetzt, die so beträchtlich war, daß sie auch den Mittelwert nach oben zu verschieben vermochte.

In der Alta Vista, 3260 m, in der die Temperaturen ähnlich wie jene im Cañadasobservatorium waren, hat bei uns allen die Pulsfrequenz zugenommen, und zwar ganz auffallend bei Durig, aber auch bei Zuntz und bei Carrière ist die Frequenzerhöhung eine beträchtliche. Obwohl die Höhendifferenz gegenüber Col d'Olen nur rund 300 m beträgt, war die Zunahme, die dort bei Zuntz und Durig fehlte, hier deutlich ausgesprochen.

Es ist etwas schwer zu sagen, ob wir vollkommen berechtigt sind, diese Zunahme als Höhenwirkung anzusprechen; es kann auch sehr wohl Alkoholwirkung gewesen sein, da wir gezwungen waren, unseren Durst mit Wein zu löschen. Man hatte uns wohl überreichlich mit Wein versehen, aber ganz vergessen, uns mit Wasser zu versorgen. Immerhin ist jedoch nicht von der Hand zu weisen, daß bei der gewiß auch hier wie auf dem Monte Rosa sich geltendmachenden größeren Labilität der Pulsfrequenz aus geringfügigen Ursachen die Zahl der Herzschläge schon wesentlich erhöht wird, so daß z. B. bei Durig in der mehr als 1000 m

---

[1]) Denkschr. d. Wien. Akad. d. Wissensch. 86, 51 u. 54.

niedriger als der Monte Rosa gelegenen Alta Vista Pulsfrequenzen auftraten, wie wir sie auf dem Gipfel des Monte Rosa beobachteten. Endlich ist auch eine Nachwirkung des Einflusses der vorangegangenen Belichtungsversuche nicht von der Hand zu weisen (s. d. folgenden Aufsatz).

Es ist hierbei ferner daran zu denken, daß die Verminderung der Blutalkalinität oder aber auch die Verminderung des CO_2-Gehaltes des Blutes infolge der niedrigen alveolaren CO_2-Spannung bei gleichzeitig verminderter Alkalescenz das Zustandekommen von Frequenzerhöhungen begünstigen[1]). Dann wäre die verminderte Pulsfrequenz allerdings eine indirekte Wirkung der Luftverdünnung, denn wir werden sehen, daß die alveolaren CO_2-Spannungen bei uns auf der Alta Vista so niedrig lagen wie auf der Capanna Margherita. Da beim Abstieg in die Cañadas und nach Orotava die Pulsfrequenz wieder absank, so besteht immerhin eine gewisse Berechtigung dafür, die allerdings nur bei Durig deutlich ausgesprochene Frequenzsteigerung als eine Höhenwirkung zu deuten. Jedenfalls wird man aus diesem Befunde aber ableiten müssen, daß es ganz unmöglich ist, aus den Veränderungen des Pulses bei einer einzelnen Versuchsperson allgemein gültige Schlüsse auf das Verhalten des Menschen im Höhenklima überhaupt zu ziehen, da sich sogar ein und derselbe Mensch in gleich großer Höhe nicht immer gleichartig verhält.

Wenn wir auch in Col d'Olen, in den Cañadas und auf der Alta Vista keine beweisend, bei allen eindeutig ausgesprochene Erhöhung der Frequenz beobachten konnten, so spricht doch das Verhalten der Versuchspersonen und der Umstand, daß in Höhen über 4000 m so beträchtliche Veränderungen der Pulszahlen häufig beobachtet wurden, dafür, daß in diesen geringen Höhen bereits die Tendenz der Pulsbeschleunigung angebahnt wird und unter gewissen Bedingungen auch ziemlich allgemein zur Ausbildung gelangen dürfte.

Die zur Bestimmung der Höhe des Blutdruckes ausgeführten Messungen sind leider etwas mangelhaft geblieben. Sie beschränken sich auf folgende Mittelwerte in Millimetern:

	Orotava	Cañadas	Alta Vista
Zuntz	—	127	139
Durig	105	106	118
Carrière . . .	110	103	106
v. Schrötter . .	97	112	110
Douglas . . .	115	—	115

[1]) Dagegen sprechen die Versuche von Mansfeld, Arch. f. d. ges. Physiol. 134, 598.

Die Messungen sind mit dem v. Recklinghausenschen Apparat ausgeführt. Auffallend hoch ist der Blutdruck bei Zuntz in der Alta Vista, auch bei Durig ist eine Erhöhung über die Norm beobachtet worden, während v. Schrötter und Carrière Normalwerte zeigten (bei v. Schrötter ist wohl der in Orotava bestimmte Blutdruck als ungewöhnlich niedrig aufzufassen, da sein Wert für Wien identisch mit jenem in den Cañadas und auf der Alta Vista 110 mm lautet). Da die Versuche im Anschlusse an die Beobachtungen über den Einfluß der Besonnung ausgeführt wurden, zu einer Zeit, zu der sich kräftige Erytheme ausgebildet hatten, wäre viel eher das Auftreten einer Blutdrucksenkung zu erwarten gewesen[1]).

Auch auf Col d'Olen hatten wir mit dem Gärtnerschen Apparat, insbesondere nach der Mahlzeit, wesentliche Blutdrucksteigerungen gefunden, die nachher in nüchternem Zustande fehlten. Es ist ganz gut möglich, daß die ebenfalls nach dem Essen auf der Alta Vista ausgeführten Beobachtungen durch die vorangegangene Nahrungsaufnahme beeinflußt waren. Auf dem Monte Rosa hatten wir trotz nüchternen Zustandes nach einer Senkung des Blutdruckes am ersten Tage eine allerdings recht geringe und noch als zweifelhaft zu bezeichnende Steigerung beobachtet. Mosso und auch Fuchs fanden keine Veränderung des Blutdruckes auf dem Monte Rosa.

Die Körpertemperatur zeigte, wie Tabelle II ergibt, weder in den Cañadas noch auf der Alta Vista irgendwelche wesentliche Veränderungen. Nur bei Zuntz ist auf die niedrigen Werte der Morgentemperaturen hinzuweisen, die sich aber sehr wohl durch eine allmähliche Entwärmung des Körpers unter dem Einflusse der niedrigen Umgebungstemperatur während der Nacht erklären lassen. Zuntz hat auch in Berlin nach mehrstündigem Sitzen im kühlen Zimmer subnormale Temperaturen bei sehr kalten Händen und Füßen, ohne davon weiteres Unbehagen zu verspüren. Die auffallende Erscheinung der Erhöhung der Körpertemperatur über die Norm, die vielleicht auf der Alta Vista angedeutet ist, wurde bisher immer erst in wesentlich größeren Höhen beobachtet, so daß es nicht wundernehmen kann, wenn wir auf Teneriffa eine deutliche Zunahme der am Morgen im After gemessenen Temperaturen nicht beobachten konnten.

[1]) Hasselbalch, Skand. Arch. 17, 431.

Tabelle II.

Verhalten der Körpertemperaturen.

Datum	Zuntz	Durig	Carrière	Pannwitz	Bemerkungen
20. III.	36,6	36,7	—	—	
21. „	[37,3] [1])	36,6	36,4	36,3	[1]) Verdauungs-
22. „	[37,1]	36,5	36,4	—	störung
23. „	36,8	36,6	36,6	36,4	
24. „	—	36,6	36,5	36,2	Orotava
25. „	36,5	36,6	36,4	36,3	
26. „	36,6	37,1	36,7	36,3	
27. „	36,4	36,6	37,3	36,4	
28. „	36,8	36,7	—	36,4	
29. „	36,3	36,6	—	36,1	
30. „	36,2	36,6	36,8	36,4	Cañadas
31. „	36,3	36,6	36,8	36,2	
1. IV.	36,2	36,7	—		
2. „	36,4	36,8	—		
3. „	36,3	36,5	36,7		
4. „	36,4	38,8	36,6		
5. „	36,7	36,4	36,5		
6. „	36,2	36,6	36,7		
7. „	—	—	36,6		
8. „	36,0	37,1	36,6		
9. „	—	37,0	36,0		Alta Vista
10. „	—	36,9	—		
11. „	36,2	36,6	36,8		
12. „	36,6	36,6	36,6		Cañadas

Versuche über die Atmung.

In einer Reihe von Beobachtungen bestimmten wir die Größe der Vitalkapazität und nahmen dabei besonders im Hinblick auf die Angabe von Fuchs[1]) auf den Einfluß der Temperatur Rücksicht; eine Umrechnung der gefundenen, an der Gasuhr abgelesenen Werte nahmen wir nicht vor[2]).

	Orotava (22° C)	Cañadas (16° C)	Cañadas (4° C)	Alta Vista (6,5° C)
Zuntz . . .	4,05 l	3,60 l	3,62 l	3,32 l
Durig . . .	4,36	4,02	3,96	4,10
v. Schrötter	4,20	3,95	3,99	4,02
Carrière . .	4,46	4,17	4,11	4,55
Douglas . .	—	4,34	4,22	4,10

[1]) Fuchs, l. c. S. 238.

[2]) Die Begründung hierfür siehe bei Durig, Denkschr. d. Wien. Akad. 86, 402; hier Ausführlicheres auch bezüglich der älteren Literatur über die Vitalkapazität.

Die Vitalkapazität wurde an allen stehend und unter Vorschaltung eines Ventiles bei aufgesetzter Nasenklemme bestimmt. Die oben angeführten Zahlen sind Mittelwerte aus je einer Reihe von Beobachtungen.

Nimmt man den Wert von Orotava als Normalwert und drückt die Änderung der Vitalkapazität in Prozenten der Abweichungen von diesem Werte aus, so ergibt sich, daß die Vitalkapazität bei uns allen in den Cañadas sich in recht ähnlicher Weise vermindert hat. Es zeigte sich nämlich eine Abnahme der Vitalkapazität, die von 6 bis 11% schwankte. Der Aufstieg zur Alta Vista, die 1000 m höher als die Cañadas gelegen ist, war nur bei Zuntz von einer weiteren, wesentlichen Verminderung der Vitalkapazität begleitet, bei Douglas war die Abnahme gering, bei Durig und v. Schrötter fehlte sie, ja bei Carrière wurden sogar wesentlich höhere Werte gefunden, ohne daß der Grund hierfür anzugeben wäre; bei ihm, dem bisher Ungeübten, mag wohl Übung in Betracht gekommen sein.

Der Annahme von Fuchs, daß die Temperaturunterschiede etwas mit der Größe der Vitalkapazität zu tun haben, möchten wir nicht beipflichten. Wie die in den Cañadas bei 16° C und bei 4° C ausgeführten Beobachtungen zeigen, waren die Werte, die für die Vitalkapazität gefunden wurden, in beiden Fällen auffallend gleich, ja, wenn wir die bei 4° gemessenen Volumina auf Körpertemperatur umrechnen wollten, würden wir bei niedrigerer Temperatur der Umgebung die höheren Vitalkapazitäten beobachtet haben. Mag man nun immerhin sagen, daß bei einigen von uns die Übung eine Rolle gespielt habe und die Höhe der Werte beeinflußt haben könnte, so fällt dieser Einwand Zuntz und Durig gegenüber wohl sicherlich weg[1]). Einheitlich ist bei uns allen die Abnahme der Vitalkapazität beim Aufstieg um 2000 m ausgebildet. Man könnte dagegen einwenden, daß die Messung der rasch durchgepreßten, verdünnteren Luft keine sehr verläßliche sei, da die Luft beim Durchstreichen durch die Gasuhr komprimiert wird, wodurch Verschiebungen in der Größe der Gasvolumina entstanden sein könnten. Da bei Vitalkapazitätsbestimmungen rund 4 l Luft in etwa 5 Sekunden durch die Gasuhr gejagt werden, sind die Anzeigen des Gasmessers nicht ohne weiteres nach den Eichresultaten zu berechnen.

In letzter Zeit ausgeführte Kontrollversuche, in denen eine große Anzahl von Vitalkapazitätsbestimmungen an Zuntz alternierend mit

---

[1]) Auch in den älteren Versuchen von Durig und seinen Mitarbeitern war ein Einfluß der Umgebungstemperaturen auf die Höhe der Vitalkapazität nicht nachzuweisen gewesen, und zwar ebensowenig wie Bohr und Hasselbalch einen solchen finden konnten. Denkschr. der Wien. Akad. S. 405 bis 407.

einem Spirometer und mit einer, bei 60 l Durchstrom geeichten, trockenen Gasuhr ausgeführt wurden, ergaben nur ein geringes Plus in der Anzeige der Gasuhr. Der Wert änderte sich nicht, wenn möglichst rasch oder in langsamem Strome durch die Gasuhr exspiriert wurde. Die Unterschiede, die zwischen Meeresniveau und den Cañadas gefunden wurden, übertreffen weit den nach diesen Kontrollen möglichen Fehler. Trotzdem wäre es erwünscht, wenn bei weiteren Vitalkapazitätsbestimmungen im Hochgebirge auch das Spirometer zur Verwendung käme.

Wir möchten auf Grund der in der Alta Vista ausgeführten Versuche gegenüber jenen, die wir in den Cañadas anstellten, die Frage nach der Wirkung der Luftverdünnung auf die Größe der Vitalkapazität einem weiteren Studium empfehlen. Allerdings kann man mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit behaupten, daß die Verringerung, die die Vitalkapazität auch in recht großen Höhen erfährt, ohne wesentlichen Belang für die praktische Versorgung des Körpers mit Sauerstoff ist, so daß der Lösung der Frage mehr ein theoretisches Interesse zukommt. Wir wissen aus zahlreichen Beobachtungen, daß die Größe der Vitalkapazität und der Leistungsfähigkeit keineswegs in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnisse stehen, ja, die vorliegenden Werte besagen sogar, daß es außerordentlich leistungsfähige Menschen gibt, deren Vitalkapazität in der Ebene schon absolut und relativ geringer ist als jene anderer Menschen, die in Höhen über 4000 m bergkrank waren und stets unter Atemnot litten.

Die Atemfrequenz.

Die Respirationsversuche, die wir auf Teneriffa ausführten, sind leider nicht sonderlich zahlreich; immerhin dürften die 135 Beobachtungen, die wir während der Expedition anstellten, eine ganz erwünschte Ergänzung der bereits bekannten Tatsachen bilden, seit wir wissen, daß die Atemmechanik im Höhenklima eine individuell sehr wechselnde ist. Es kann deshalb nur als wünschenswert bezeichnet werden, wenn recht viele Daten, die unter den verschiedensten Bedingungen gewonnen wurden, gesammelt werden, damit man die Grenzen, in denen sich die Schwankungen bewegen, erkennen kann. Die Bedenken, die gegen die Zählung der Atemfrequenz erhoben werden können, und die Begründung der Einwände, die wir gegen unsere eigene Gepflogenheit, die Atemfrequenz zu bestimmen, erheben müssen, wurden von einem von uns bereits

an anderem Orte ausführlich besprochen[1]); im Hinblick auf diese Ausführungen seien auch unsere neuerlichen Zahlen für die Atemfrequenz mit einer gewissen Reserve angeführt.

	Talstation	Cañadas 2160 m	Alta Vista 3160 m
Zuntz . . .	7	8,5	10,2
Durig . . .	10	11,1	11,0
Carrière . .	13,5	10,4	13,0

Die vorstehende Übersichtstabelle ergibt, daß bei zweien von uns eine Steigerung der Atemfrequenz mit zunehmender Höhe eingetreten ist; dies ist um so bemerkenswerter, als die niedrigere Temperatur in der Höhenstation eher zu einer Verminderung der Atemfrequenz hätte führen sollen. Wenigstens sprechen in diesem Sinne die Beobachtungen von Durig und seinen Mitarbeitern, bei denen im Sommer die Atemfrequenz

Übersichtstabelle.

Durig.

Nr.	Tag	Barometerstand[2])	Atemgröße Liter		Zahl der Atemzüge pro Min.	Volumen eines Atemzuges	Exspirationsluft				Respir. Quotient	Pro Min. ccm		Alveol. Tension mm		Bemerkungen
			beobachtet	reduziert		ccm	CO_2 %	O_2 %	Zuwachs CO_2 %	Defizit O_2 %		CO_2 prod.	O_2 verbr.	CO_2	O_2	
29	29.III.	595,85	6,037	4,480	11	548	3,76	16,11	3,73	5,10	0,731	167,1	228,5	28,5	78,6	
30		„	6,428	4,725	11,3	569	3,70	16,18	3,67	5,02	0,731	173,1	237,2	27,6	79,7	Cañadas
33	30.III.	„	5,836	4,397	11	530	3,98	16,21	3,95	4,93	0,801	176,7	220,5	30,5	78,9	
34		„	5,678	4,438	11	515	3,85	16,18	3,82	5,00	0,759	169,4	221,7	29,9	78,2	
42	31.III.	595,85	6,644	5,163	11,3	587	3,63	16,50	3,60	4,64	0,776	185,9	239,6	26,8	82,4	Vortag auf d. Guajara P.
43		„	6,300	4,873	11,5	600	3,72	16,37	3,69	4,74	0,778	179,8	231,1	27,3	81,6	
70	4. IV.	„	7,369	5,646	12,5	589	3,19	17,13	3,16	3,96	0,797	178,5	223,6	23,5	87,1	Nach den Besonnungsversuchen
71		„	7,146	5,451	11,8	606	3,22	16,99	3,19	4,14	0,763	172,2	225,7	23,5	86,3	
83	6. IV.	„	6,830	5,238	9,5	719	3,57	16,72	3,54	4,39	0,789	183,8	229,9	24,8	85,8	
84		„	6,699	5,117	9,8	684	3,54	16,61	3,51	4,53	0,774	179,6	231,8	24,9	84,7	
101	9. IV.	519,4	7,941	5,056	9,8	810	3,88	16,30	3,85	4,82	0,797	194,7	224,2	23,8	71,0	
102		„	7,665	4,775	12,1	633	3,82	16,04	3,79	5,17	0,733	180,0	246,7	23,4	69,8	Alta Vista
103		„	7,641	4,738	11,0	695	4,00	16,07	3,97	5,05	0,783	188,0	240,3	24,2	69,9	
Mittel	Wien . .		6,208	5,832	10,5	588	3,41	17,31	3,38	3,68	0,922	196,9	214,5	33,8	110,5	
„	Schiff . .		5,960	5,533	9,0	663	3,13	17,14	3,10	3,95	0,790	173,4	218,1	29,5	113,9	
„	Cañadas .		5,997	4,510	11,1	540	3,82	16,17	3,79	5,01	0,755	171,6	227,0	29,1	78,85	Mittel der ersten 4 Versuche
„	Alta Vista		7,749	4,856	11,0	713	3,93	16,13	3,90	5,01	0,774	187,6	237,1	23,8	70,2	

[1]) Denkschr. d. Wien. Akad. 86, 350.

[2]) Der Barometerstand war auf Teneriffa außerordentlich konstant, es wurde daher der Mittelwert in Rechnung gestellt.

Übersichtstabelle (Fortsetzung).

Zuntz.

Nr.	Tag	Barometerstand	Atemgröße Liter beobachtet	Atemgröße Liter reduziert	Zahl der Atemzüge pro Min.	Volumen eines Atemzuges ccm	Exspirationsluft CO_2 %	Exspirationsluft O_2 %	Zuwachs CO_2 %	Defizit O_2 %	Respir. Quotient	Pro Min. ccm CO_2 prod.	Pro Min. ccm O_2 verbr.	Alveol. Tension mm CO_2	Alveol. Tension mm O_2	Bemerkungen
27	29.III.	595,85	5,477	4,205	9,7	564,0	3,99	15,83	3,96	5,40	0,73	166,5	220,7	29,9	76,9	
28		„	5,642	4,312	10,0	564,2	3,95	16,08	3,92	5,09	0,77	169,0	219,1	29,6	78,8	
29	30.III.	„	5,103	3,995	9,0	567,0	4,02	16,17	3,99	4,96	0,80	159,7	198,2	30,0	79,5	
32		„	4,984	3,883	8,6	580,0	3,96	16,07	3,93	5,07	0,77	152,7	197,0	29,3	79,0	Cañadas
40	31.III.	„	5,799	4,534	8,0	722,0	3,80	16,51	3,77	4,59	0,82	171,0	208,0	26,4	84,4	
41		„	5,582	4,358	7,2	775.7	3,94	16,13	3,91	5,03	0,79	170,4	220,3	26,9	82.5	
81	6. IV.	„	5,992	4,680	8,1	739,5	3,68	16,36	3,65	4,81	0,76	170,5	224,7	25,4	83,4	
82		„	5,555	4,316	7,8	712,1	4,01	16,03	3,98	5,15	0,77	171,7	228,2	27,9	80,9	
90	8. IV.	519,4	6,970	4,495	10,5	665,0	3,78	16,24	3,75	4,93	0,76	168,6	222,2	23,2	70,7	Alta Vista
91		„	6,969	4,478	10,0	696,9	3,67	16,33	3,64	4,85	0,75	165,0	217,2	22,2	71,5	
Mittel Berlin . .			5,00	4,64	6,5	770	—	1	—	—	0,817	190,7	233,5	35,0	103,0	
„ Schiff . .			5,93	5,54	7,0	850	3,51	16,88	3,48	4,22	0,830	192,8	233,4	31,0	114,2	
„ Cañadas .			5,53	4,29	8,5	653	3,92	16,15	3,89	5,01	0,787	166,5	218,0	28,2	80,7	
„ Alta Vista			6,97	4,49	10,2	681	3,73	16,28	3,70	4,89	0,755	166,8	219,7	22,7	71,1	

Carrière.

Nr.	Tag	Barometerstand	Atemgröße Liter beobachtet	Atemgröße Liter reduziert	Zahl der Atemzüge pro Min.	Volumen eines Atemzuges ccm	Exspirationsluft CO_2 %	Exspirationsluft O_2 %	Zuwachs CO_2 %	Defizit O_2 %	Respir. Quotient	Pro Min. ccm CO_2 prod.	Pro Min. ccm O_2 verbr.	Alveol. Tension mm CO_2	Alveol. Tension mm O_2	Bemerkungen
100	21.III.	757,8	5,208	4,806	12	434,0	3,99	15,97	4,02	5,02	0,773	193,2	250,0	43,4	95,0	
101		„	5,089	4,679	12	424,0	4,03	15,84	4,06	5,30	0,776	189,9	248,0	44,4	92,7	
102	22.III.	757,9	5,616	5,208	14	400,9	3,97	16,02	4,00	5,14	0,778	208,3	267,6	45,2	93,0	Orotava
103		„	5,950	5,492	14	424,8	4,12	16,32	4,15	4,75	0,872	227,9	261,4	45,5	98,4	
104	23.III.	791,1	5,875	5,454	15	391,5	4,16	16,37	4,19	4,65	0,901	228,5	253,6	47,9	95,9	
105		„	5,510	5,104	14	393,5	4,13	16,36	4,16	4,67	0,888	212,4	238,4	47,6	96,7	
60	3. IV.	595,8	6,240	4,814	10	624,0	4,53	15,43	4,55	5,75	0,791	219,0	277,8	32,8	75,3	
61		„	6,598	5,032	11,5	571,7	4,31	15,88	4,34	5,27	0,823	218,3	265,1	32,2	77,5	Cañadas
74	4. IV.	„	5.472	4,106	10,5	520,8	4,91	14,94	4,93	5,30	0,783	202,4	258,6	38,1	69.0	
75		„	5,834	4,349	9,5	614,0	4,80	15,34	4,83	5,85	0,826	210,0	254,4	34,9	74,4	
92	8. IV.	519,4	7,242	4,634	11,0	658,7	4,71	15,35	4,74	5,80	0,817	219,6	268,7	28,3	65,0	
93		„	8,317	5,291	13,5	616,0	3,73	16,41	3,76	4,72	0,796	198,9	249,7	23,4	71,1	Alta Vista
106	9. IV.	„	8,903	5,403	13,5	659,5	3,85	16,16	3,88	5,00	0,776	209,6	270,1	23,6	69,9	
107		„	9,204	5,584	14,0	657,4	3,75	16,42	3,78	4,70	0,804	211,1	262,4	23,1	70,0	
Mittel Orotava .			5,541	5,107	13,5	411,3	4,06	16,13	4,09	4,95	0,831	210,0	253,3	45,7	95,3	
„ Cañadas .			6,036	4,576	10,0	582,6	4,63	15,39	4,66	5,79	0,806	212,4	263,9	34,5	74,0	
„ Alta Vista			8,441	5,228	13,0	647,9	4,01	16,08	4,04	5,05	0,798	212,0	262,9	24,6	69,0	

(bei 3 von 4 Personen) größer war als im Winter. Bei Carrière ist allerdings eine Verminderung der Frequenz aufgetreten, und auch bei Durig fehlt die Frequenzzunahme auf der Alta Vista gegenüber den Cañadas. Es ist naheliegend, die Frequenzsteigerung bei Zuntz darauf zurückzuführen, daß seine ganz auffallend niedrige Atemfrequenz viel leichter zu

einer Erhöhung unter der Wirkung des Höhenklimas angeregt wird als jene anderer Menschen, die schneller atmen. Marcet und Cupelin hatten in Puerto Orotava[1]) ganz ähnlich niedrige Atemfrequenzen und auch bei ihnen fand sich eine Zunahme, die sich fast mit jener, die wir bei Zuntz sahen, deckt.

	Talstation	Cañadas	Alta Vista
Cupelin . . .	7,9	10,6	—
Marcet . . .	7,7	11,4	11,4

Aber auch bei Marcet fehlt nach der anfänglichen, wesentlichen Frequenzzunahme beim Aufstieg zur Alta Vista eine weitere Vermehrung der Atemzüge. Geht schon daraus hervor, daß durch den Reiz der Höhenwirkung keineswegs eine kompensatorische Steigerung der Zahl der Atemzüge herbeigeführt wird, so wird die Annahme, daß mehr accidentelle Momente die Veränderung der Atemfrequenz im Höhenklima herbeiführen, dadurch gestützt, daß ein und dieselbe Versuchsperson sich gegenüber dem Klimareiz ganz verschieden verhielt. Da die Temperaturen während der Respirationsversuche auf dem Monte Rosa ganz ähnlich jenen bei den Versuchen auf Teneriffa waren, können die in gleicher Meereshöhe beobachteten Atemfrequenzen direkt miteinander verglichen werden.

Atemfrequenzen von Zuntz-Durig (Versuche von 1903).

	Zuntz	Durig
Talstation	6,5	10,4
Col d'Olen, 2960 m	7,1	12,0
Capanna Margherita, 4560 m . .	7,4	12,6

Zuntz zeigte also trotz seiner niedrigen Atemfrequenz und zwar weder im Jahre 1901, in dem er auf dem Monte Rosa bergkrank geworden war, noch im Jahre 1903, in dem er gesund geblieben war, selbst in 4560 m Höhe eine nennenswerte Zunahme der Atemfrequenz, verhielt sich also ganz anders als auf Teneriffa. Ähnlich wie auf Teneriffa waren dagegen die Änderungen der Atemfrequenz bei Durig im Jahre 1903 in den Alpen, indem er auf Col d'Olen eine mäßige Beschleunigung der Atmung aufwies, die in der 1600 m höheren Capanna Margherita kaum noch weiter zunahm. Im Jahre 1906 war dagegen seine Atmung in der Capanna Margherita eine wesentlich

[1]) Proc. Roy. Soc. 28, 498.

frequentere gewesen. Können wir also schon für dieselben Personen nicht einmal von einer gesetzmäßigen Wirkung des Höhenklimas auf die Atemfrequenz sprechen, so ist es natürlich ausgeschlossen, zu erwarten, daß sich eine für den Menschen überhaupt allgemeingültige Gesetzmäßigkeit für das Verhalten der Atemfrequenz im Höhenklima werde ableiten lassen.

Wir gelangen also auf Grund unserer neuen Beobachtungen auf Teneriffa zu einer Bestätigung jener Anschauung, die wir in unseren früheren Veröffentlichungen aus dem damals vorliegenden Material abgeleitet haben[1]).

Die von R. F. Fuchs auf dem Monte Rosa beobachteten Perioden in der Atemfrequenz, die wir selbst auf dem Monte Rosa nie gesehen hatten, konnten wir auch auf Teneriffa, obwohl wir unser Augenmerk besonders darauf richteten, niemals nachweisen[2]).

Die Atemtiefe.

Nicht viel anders wie über das Verhalten der Atemfrequenz im Höhenklima muß das Urteil über das Verhalten der Atemtiefe lauten. Schon Mosso hat aus seinen Versuchen im Jahre 1894 den Schluß gezogen, daß individuell recht bedeutende Unterschiede in bezug auf die Veränderung der Atemtiefe im Höhenklima bestehen; dies wurde auch durch Zuntz und seine Mitarbeiter im Jahre 1901 bestätigt, da eine der damaligen Versuchspersonen (Loewy) selbst in 4560 m Höhe noch keine Vertiefung der Atmung gegenüber den Werten, die aus der Ebene stammen, aufgewiesen hatte. Auch eine zweite Versuchsperson (Kolmer) zeigte auf dem Monte Rosa annähernd dieselbe Atemtiefe wie in Brienz — der Talstation. Merkwürdigerweise wiesen 5 von 6 Personen, die auf dem Rothorn (2130 m) untersucht worden waren, in dieser Höhe eine geringere oder höchstens gleiche Atemtiefe auf wie in der Talstation, so daß also keineswegs angenommen werden kann, daß das Höhenklima und die Luftverdünnung als Reize wirken,

[1]) Zuntz und Mitarbeiter in „Höhenklima und Bergwanderungen", S. 312, und Durig und Mitarbeiter, Denkschr. d. Wien. Akad. 86, 353 ff. — Der Erklärungsversuch, welchen Hasselbalch und Lindhard für die von uns gefundene Konstanz der Atemfrequenz in verschiedenen Höhen gegeben haben, wird in der folgenden Abhandlung besprochen.

[2]) Durig und Mitarbeiter, l. c. S. 364.

die gesetzmäßig zu einer Vertiefung der Atmung führen. Dieses schließt natürlich nicht aus, daß manche Personen in Höhenstationen eine Zunahme der Atemtiefe aufweisen. Diese war z. B. bei Durig und seinen Mitarbeitern (mit Ausnahme Kolmers) ebenso wie seinerzeit bei Zuntz, Müller und Caspari und später bei Fuchs ausgesprochen. Nachstehende Übersichtstabelle gibt einen Überblick über das Verhalten unserer Atemtiefe bei den Versuchen auf Teneriffa. Die Zahlen drücken die Atemtiefe in Kubikzentimetern (unreduziert) und zwar in Mittelwerten aus.

	Zuntz	Durig	Carrière
Talstation	770	588	411
auf dem Schiff . .	850	663	—
Cañadas	653	540	582
Alta Vista	681	713	648

Bei Zuntz ist im Höhenklima diesmal in Kompensation der erheblichen Frequenzzunahme eine Abnahme der Atemtiefe zustande gekommen und zwar sowohl auf der Alta Vista wie in den Cañadas, bei Durig kann man wohl von einer annähernden Konstanz sprechen, denn seine Atemtiefe in den Cañadas ist dieselbe wie jene in Wien, und auch auf der Alta Vista steigt ihr Wert nicht viel über jene Größe, die auf dem Schiffe und in Alagna (1190 m) bei ihm beobachtet wurde, wo 656 ccm Atemtiefe bei ihm gefunden wurden. Die Schwankungen übersteigen also bei ihm keine Größe, die nicht durch anderweitige Ursachen erklärlich wäre, ohne daß auf eine spezifische Wirkung des Höhenklimas zurückgegriffen werden müßte.

Nur Carrière weist eine Zunahme der Atemtiefe mit zunehmender Höhe auf, die derart ist, daß man daran denken kann, es sei kompensatorisch eine Steigerung der Atemtiefe ausgelöst worden. Wenn sein Verhalten nicht auf psychische Beeinflussung der Atemmechanik zurückzuführen ist, so würde er sich also jener Gruppe von Menschen anreihen, die bisher die Minderheit der beobachteten Personen vorstellt, bei der die Luftverdünnung zur Vertiefung der Atmung Anlaß gibt. Es ist wohl kaum nötig, darauf hinzuweisen, daß demnach derzeit keine Anhaltspunkte dafür bestehen, die günstige Wirkung der Höhenklimatherapie bei Lungenkranken auf eine Zunahme der Atemtiefe zurückzuführen. Es ist ja auch recht

zweifelhaft, ob eine Vertiefung der Atmung wünschenswert wäre, da man gerade in jüngster Zeit durch Ruhigstellen der Lunge (Pneumothorax durch Stickstoffeinblasen) günstige Heilerfolge erzielt hat.

Das Minutenvolum[1]).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die auf Teneriffa ermittelten Werte des beobachteten und reduzierten Minutenvolums.

	Zuntz		Durig		Carrière	
	beob.	red.	beob.	red.	beob.	red.
Talstation . . .	5,00	4,64	6,21	5,83	5,54	5,11
Schiff	5,93	5,54	5,96	5,53	—	—
Cañadas	5,53	4,29	5,99	4,51	6,04	4,58
Alta Vista . . .	6,97	4,49	7,75	4,86	8,44	5,23
Capanna Margherita	8,02	4,45	9,09	4,90	—	—

Den Werten sind auch noch die Mittel der Volumina, die Zuntz und Durig auf dem Monte Rosa atmeten, angefügt. Einheitlich bei allen ist auf der 3160 m hohen Alta Vista eine Steigerung des beobachteten Volumens ausgesprochen, was mit unserer früheren Angabe, daß in 3000 m Höhe bereits in der Mehrzahl der Fälle eine Zunahme der Ventilation stattfindet, gut übereinstimmt. In der Höhe der Cañadas war die Zunahme, wenn man eine solche bei Zuntz und Carrière ableiten will, zum mindesten eine recht geringfügige.

Die reduzierten Volumina, die Zuntz und Carrière atmeten, sind für die Talstation und die Alta Vista recht gleichartig — es wurde also die Ventilation in dem Maße verstärkt, daß annähernd gleich große Mengen von Sauerstoff der Lunge zugeführt wurden. Es ist in dieser Hinsicht gewiß nicht uninteressant zu sehen, daß bei Zuntz das pro Minute geatmete, reduzierte Volum in Berlin wie in den Cañadas, auf der Alta Vista und in der Capanna Margherita fast genau gleich groß war, seine Atmung ist also in der Ebene gewiß keine Luxusatmung. Bei Durig lauten die Werte von den Cañadas, von der Alta Vista und der Capanna Margherita ganz analog, nach einer anfänglichen Verminderung beim Übergang in eine Höhe

[1]) Eine ausführliche Zusammenstellung der beobachteten Atemvolumina bei Durig, l. c., S. 382.

von 2160 m wurde die Ventilation weiterhin dem Druckabfall entsprechend gesteigert. Durch die Vergrößerung der geatmeten Minutenvolumina wurde also im großen und ganzen dem Druckabfall entgegengearbeitet. Dieses Verhalten darf aber keineswegs als ein ganz allgemein gesetzmäßig ausgebildetes angesehen werden, denn bei einer großen Zahl der bisher untersuchten Menschen vermochte die Ventilationssteigerung, wenn eine solche überhaupt auftrat, den Druckabfall von der Ebene zur Höhenstation nicht zu kompensieren; es bleibt also wiederum die Individualität ein wichtiger Faktor, der das Verhalten des Atemvolumens bestimmt.

Die alveolare Tension.

Wenn man die Größe der alveolaren Sauerstoff- und Kohlensäuretension angeben soll, so kann man entweder zur Ermittelung der Gasspannungen den sog. direkten Weg einschlagen (Haldane), indem man sofort nach einer Inspiration exspiriert bzw. am Ende einer gewöhnlichen Exspiration eine Probe aus der Exspirationsluft entnimmt, analysiert und aus dem Mittel der Analysen den mittleren Gehalt der Lungenluft an Kohlensäure und Sauerstoff bzw. den mittleren Wert der Tensionen berechnet, oder aber man führt den Wert des schädlichen Raumes ein, wie dies Bohr, Loewy und Zuntz getan haben und berechnet unter der Voraussetzung, daß der schädliche Raum mit unveränderter Außenluft gefüllt sei, auf indirektem Wege die Gasspannungen.

Es kann wohl keiner der beiden Wege als ideal bezeichnet werden, um so mehr wir auf Grund der neuen Beobachtungen Siebecks[1]) einräumen müssen, daß die Größe des schädlichen Raumes keine konstante ist und beeinflußt wird durch die sogenannte Mittellage bei der Atmung.

Schon im Respirationsversuch zeigte sich unter sonst absolut gleichen Bedingungen deutlich, daß geringfügige Änderungen in der Atemmechanik, denen wir uns nur bei Einhaltung peinlichster Ruhe zu entziehen vermögen, bereits ganz beträchtliche Verschiebungen in der Alveolartension herbeiführen. Es ist also naheliegend, anzunehmen, daß die Probenahme aus den zwei einzelnen Atemzügen, die die Versuchsperson bei Haldanes Methode selbst ausführen muß, zu einer Verschiebung der Werte führen dürfte. Die Versuche über die Bestimmung der Alveolartension nach der direkten Methode, die wir an uns selbst ausführten, haben diese Anschauung nur bestärkt.

[1]) Zeitschr. f. Biol. 55, 281.

Was nun die indirekte Methode betrifft, so wurde durch Siebeck nachgewiesen, was übrigens schon von Loewy angegeben wurde[1]), daß man nicht annehmen dürfe, daß der sich nicht am Gaswechsel beteiligende schädliche Raum, der nach Loewy mit ca. 140 ccm anzusetzen ist, mit reiner Außenluft gefüllt ist, sondern daß das Gas, das ihn erfüllt, sauerstoffärmer und CO_2-reicher als die atmosphärische Luft ist. Bei der Ausatmung wird der Luft des schädlichen Raumes aber auch noch reichliche Lungenluft zugemischt, weil der Achsenstrom sich in den Bronchien schneller bewegt als die wandständigen Schichten, so daß erst dann, wenn etwa 350 ccm Luft bei einer Atmung von 780 ccm ausgeatmet sind, reine Lungenluft erscheint, der keine Reste unveränderter Inspirationsluft mehr beigemengt sind (Siebeck). Hierauf beruht wohl der Umstand, daß bei der Ausführung der Bestimmung nach der direkten Methode Haldanes nicht allzu selten das am Beginne der Exspiration entnommene Gas höhere CO_2-Werte aufweist als das aus dem Ende einer nicht verzögert und tief genug ausgeführten Exspiration. Nichtsdestoweniger ergibt sich aber bei ruhiger Atmung doch ein schädlicher Raum, der mit rund 140 ccm[2]) — also dem Werte Loewys — anzusetzen ist; es scheinen aber Personen vorzukommen, die einen wesentlich geringeren schädlichen Raum aufweisen, jedenfalls wird dieser aber unter dem Einflusse der Bronchialmuskulatur nicht unwesentlich veränderlich sein. Durch Veränderung der Mittellage vermag die Größe des schädlichen Raumes fast um das Doppelte (109 bis 206 ccm) zu schwanken, wodurch dann die Berechnung der alveolaren Tension auf Grund der indirekten Methode bei flacher Atmung wenigstens recht unsicher würde. So gewaltige Veränderungen der Mittellage, wie sie in den Versuchen Siebecks bei „heftigster“ Arbeitsdyspnoe oder bei künstlich erzeugter niederer Mittellage vorlagen, dürften unter den gewöhnlichen Bedingungen des Respirationsversuches — insbesondere aber im Ruherespirationsversuch nicht in Betracht kommen; immerhin ist aber ein gewisser Einfluß dieser Verhältnisse beim Atmen unter vermindertem Luftdruck nicht auszuschließen, wenn wir auch derzeit über das Verhalten der Mittellage im Höhenklima noch nicht unterrichtet sind. Es ist daher nötig, die Werte für die alveolare Gasspannung mit einer gewissen Reserve wiederzugeben. Wie an anderem Orte bereits angeführt[3]), fällt jedoch auch eine recht beträchtliche Änderung des schädlichen Raumes bei der Berechnung der alveolaren Spannung nicht allzu schwer in die Wagschale; selbst in dem Versuchsbeispiele Siebecks, in dem ein Unterschied im schädlichen Raum von 140 gegenüber 180 ccm angenommen wurde, würde der Wert für die Sauerstofftension in der Lunge zwischen 62 und 66 mm schwanken, also in Grenzen, die wir auch in unmittelbar aneinander anschließenden Beobachtungen sehen können.

---

[1]) Loewy, Arch. f. d. ges. Physiol. 58, 416.
[2]) Siebeck, Skand. Arch. 25, 86.
[3]) Durig, l. c., S. 418.

Die Erklärung Siebecks, daß auf diesem Umstande die Unterschiede in den Werten, die nach der direkten und indirekten Methode bestimmt werden, beruhen, ist wohl nicht ohne weiteres anzuerkennen, denn es zeigt sich, daß an ein und derselben Person in der Ebene unter sonst gleichen Bedingungen nach beiden Methoden dieselben Werte gefunden werden. Auch die Annahme Siebecks, daß die alveolare CO_2-Tension bei der Arbeit aus diesem Grunde in den Versuchen Haldanes höher, nach der Zuntzschen Methode niedriger als in Körperruhe gefunden wurde, ist wohl nicht stichhaltig, wenn man berücksichtigt, daß bei Durig und seinen Mitarbeitern, bei denen die Tension nach der Loewyschen Methode berechnet wurde, die CO_2-Spannung bei der Arbeit ebenfalls ständig höher als in Ruhe war; dasselbe fand sich übrigens unter den Mitarbeitern von Zuntz bei Müller. Hier handelt es sich wohl möglicherweise um Unterschiede, die durch die verschiedene Atemmechanik der Kräftigen und der weniger Herzstarken bedingt sind. Im übrigen sei jedoch nochmals betont, daß man das Atmen durch die Gasuhr während des Marschierens keinesfalls als ein unbehindertes, normales ansehen darf, weshalb derartige Beobachtungen von uns ja ausschließlich als Vergleichswerte angesehen wurden, die es ermöglichen, das Verhalten verschiedener Versuchspersonen unter sonst gleichen Grundbedingungen im Versuche miteinander zu vergleichen.

Die Mittelwerte für die alveolare Tension in Körperruhe lauten folgendermaßen (mm Hg):

	Sauerstofftension		
	Zuntz	Durig	Carrière
Talstation . . .	103,0	110,5	95,3
Schiff	114,2	113,9	—
Cañadas	80,7	78,9	74,0
Alta Vista . . .	71,1	70,1	69,0

	Kohlensäuretension		
	Zuntz	Durig	Carrière
Talstation . . .	35,0	33,8	45,7 (!)
Schiff	31,0	29,5	—
Cañadas	28,1	29,1	34,5
Alta Vista . . .	22,7	23,8	24,6

Auffallend ist bei diesen Beobachtungen die hohe Sauerstoff- und niedrige Kohlensäuretension während der Seefahrt in den Versuchen von Zuntz und Durig. Beide Werte erklären sich aus der in den Zahlen für das Atemvolumen ausgedrückten mäßigen Überventilation gegen die Norm, sprechen also für eine „Luxusatmung" auf dem Schiffe. Sollten wir

annehmen, daß die Erhöhung des Sauerstoffdruckes nur künstlich dadurch vorgetäuscht wurde, daß der schädliche Raum durch unsere Konstante um so viel zu niedrig angesetzt und daß dadurch die hohe Tension vorgetäuscht wurde, so müßte man, um sich das Zustandekommen des Wertes für die Sauerstofftension erklären zu können, bei Zuntz einen schädlichen Raum von 326 ccm annehmen, einen Wert, den man ohne weiteres als ganz unmöglich bezeichnen kann. Bei Durig ist die Steigerung der O_2-Tension zwar nicht so bedeutend, immerhin ist sie jedoch vorhanden. Vorläufig ist jedoch wohl nicht zu sagen, ob dieser Befund ein gesetzmäßiger ist, der mit der Wirkung des Seeklimas etwas zu tun hat, oder ob es sich nur um eine zufällige Überventilation bei uns beiden handelt. Zum Vergleich mit den Werten, die auf Teneriffa gefunden wurden, werden wir deshalb zweckmäßiger bei Durig und Zuntz die Resultate der Versuche, die in Wien und Berlin ausgeführt wurden, heranziehen. Diesen gegenüber sieht man bei uns beiden ein Absinken des Sauerstoff- und CO_2-Druckes in der Lunge in größerer Höhe, wie wir es schon auf dem Monte Rosa beobachtet hatten.

Bei Zuntz hatte die CO_2-Spannung in seinen Alveolen in Zermatt (1600 m) 30,9, in der Bétempshütte (2990 m) 25,1 mm betragen, hieraus kommt man durch Interpolation zu einem Werte, der sehr gut mit jenem von den Cañadas stimmt. Für die höhere Station stehen sich gegenüber:

	CO_2-Tension	O_2-Tension
Alta Vista (3160 m) . . .	22,6	71,1
Col d'Olen (2865 m) . . .	24,4	68,7

Die Werte liegen sich also ziemlich nahe; die Ventilation auf der Alta Vista war aber unbedingt ausgiebiger als jene auf Olen, wozu vielleicht die Ausführung der Versuche im Freien beigetragen hat.

Bei Durig entsprechen sich folgende Zahlen:

	CO_2-Tension	O_2-Tension
Cañadas (2160 m)	29,4	79,1
Col d'Olen (2860 m) . . .	28.9	63,7
Alta Vista (3260 m) . . .	23,4	70,1
Monte Rosa (4560 m) . .	19,6	57,2

Die Übereinstimmung ist also nur eine teilweise, im ganzen gelangt man aber doch zur Überzeugung, daß auf dem Pik von Teneriffa durch reichlichere Ventilation die Tension des Sauerstoffs höher, jene der Kohlensäure niedriger gerückt worden ist als in gleicher Höhe auf dem Monte Rosa; dieses Resultat steht in einem gewissen Einklang mit der Angabe von Marcet, nach der er und sein Führer auf Teneriffa reichlicher ventilierten als in der Schweiz. Es wird jedoch nicht angängig sein, dafür die höhere Temperatur bei den Versuchen auf Teneriffa verantwortlich zu machen, da wir einerseits aus den Versuchen A. Loewys[1]), anderseits aus unseren eigenen Untersuchungen wissen, daß so geringe Temperaturunterschiede, wie sie zwischen der Lufttemperatur zur Zeit der Versuche auf Col d'Olen und in der Alta Vista bestanden, zur Erklärung nicht ausreichen.

Eine besondere Stellung nimmt Carrière ein. Bei ihm ist die Kohlensäurespannung in Orotava (am Meere) so hoch und die Sauerstoffspannung so niedrig, wie wir dies in einer Talstation noch nie beobachteten. Das Absinken der Sauerstoff- und Kohlensäurespannung in den Cañadas und auf der Alta Vista entspricht demjenigen, das wir bei uns selbst beobachteten.

Die Ursache für das Zustandekommen der ganz auffallenden, bei ihm in Orotava beobachteten Werte ist nicht geklärt. Da die einzelnen Beobachtungen untereinander gut übereinstimmen, ist ein Fehler nahezu ausgeschlossen. Eine wertvolle Bestätigung findet sich aber in den Alveolartensionswerten, die Dr. Douglas nach der Haldaneschen Methode an Carrière bestimmte. Douglas fand in Orotava bei Carrière 44,35 mm CO_2-Spannung, was mit dem Mittel unserer Versuche (45,7 mm) recht gut stimmt.

Auch der bei Durig nach dem Aufstiege auf die Alta Vista von Douglas bestimmte Wert der alveolaren Tension deckt sich recht gut mit Werten, wie sie bei Durig auf dem fast gleich hohen Col d'Olen gefunden wurden.

Douglas fand:

30,3 mm CO_2- und 61,2 mm O_2-Tension,

gegenüber

28,9 „ „ „ 63,9 „ „

die wir auf Col d'Olen ermittelt hatten.

---

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. 46, 189.

In guter Übereinstimmung stehen auch die nach den beiden Methoden von Douglas, bzw. von uns an Zuntz gefundenen Werte für die Tension in den Cañadas. Es stehen sich gegenüber folgende Tensionswerte:

	Haldanesche Methode		Unsere Methode	
	CO_2	O_2	CO_2	O_2
(Zuntz-Cañadas)	29,5	81,0	28,2	80,7

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß unter den gegebenen Bedingungen die indirekte wie die direkte Methode auf richtigen Voraussetzungen aufbauen. Nichtsdestoweniger weichen aber die übrigen Beobachtungen, die auf der Alta Vista an Zuntz und Durig ausgeführt wurden, in ihren Resultaten recht stark voneinander ab, je nachdem die eine oder andere der beiden Methoden zur Bestimmung der Tension verwendet wurde.

Es stehen sich gegenüber in mm Hg-Tension folgende Werte bei

Alta Vista							
Zuntz				Durig			
nach Haldane		nach Loewy		nach Haldane		nach Loewy	
O_2	CO_2	O_2	CO_2	O_2	CO_2	O_2	CO_2
60,16	28,0	71,1	22,7	61,2	30,3[1])	70,1	23,8

Hier liegt also die Sauerstofftension bei Bestimmung nach der Haldaneschen Methode erheblich niedriger als nach der Berechnung über den schädlichen Raum, die Kohlensäuretension wesentlich höher.

Da sich unsere Versuche auf etwa 20 Minuten erstrecken und die Gasuhr die verläßliche Kontrolle über die Gleichmäßigkeit der Atmung bietet, ist ein Fehler bei der Methode nur dadurch möglich, daß der schädliche Raum ein vollkommen anderer gewesen wäre als jener, den wir in Rechnung stellten. Wir können wieder versuchen, diesen zu berechnen; nach unserer Annahme müßte er viel zu klein gewesen sein. Nehmen wir an, daß in der Tat bei Durig die alveolare Gasspannung der Kohlensäure auf der Alta Vista 30,3 mm, die Spannung des Sauerstoffs 61,2 mm betragen habe, so ergibt sich bei einem Drucke von 519 — 47 mm = 472 mm ein Prozentgehalt der Lungenluft von 6,42% CO_2 und 13,0% O_2. Da der Prozentgehalt der Exspirationsluft an CO_2 in den Respirationsversuchen von Durig bei einer Atemtiefe von 713 ccm im

[1]) Die Gasprobe wurde nach der Ankunft auf der Alta Vista, nach dem Aufstieg von den Cañadas (in 2 St. 15 Min.) entnommen, ist also darum nicht vollkommen vergleichbar.

Mittel 3,93 % betrug[1]), müßte der schädliche Raum 277 ccm betragen haben. Immerhin kann dabei der Einwand zu Recht bestehen, daß die Mittellage nach dem etwas raschen Anstieg zur Alta Vista, wie in den Versuchen Siebecks nach Arbeitsleistung, wesentlich verlagert gewesen und dadurch in der Tat unser Wert für den schädlichen Raum erheblich zu niedrig ausgefallen sei; dieser Einwand kann aber für die Versuche an Zuntz nicht gelten, bei dem den Tensionsbestimmungen nach beiden Methoden Körperruhe vorangegangen war. Der Mittelwert für den Prozentgehalt der Exspirationsluft bei Zuntz auf der Alta Vista beträgt 3,73 %, die mittlere Atemtiefe 681; nimmt man nun an, seine alveolare Kohlensäurespannung wäre nicht, wie sich aus unseren Versuchen ergab, 22,7, sondern 28,0, wie nach Haldane bestimmt, gewesen, so müßte auch sein „schädlicher Raum“ 253 ccm betragen haben. Das Schwergewicht des Unterschiedes liegt also auf der Inrechnungstellung des schädlichen Raumes. Es ist auffallend, daß bei den unter verschiedenen Grundbedingungen (Ruhe bei Zuntz, nach Arbeit bei Durig) ausgeführten Beobachtungen in beiden Fällen der schädliche Raum um rund 100 ccm, d. i. um 65 %, zu klein angenommen worden sei. Soll die Haldanesche Methode zu hohe Werte gegeben haben, so würde dies zur Voraussetzung haben, daß der Prozentgehalt der am Beginn und am Ende der Exspiration ausgeatmeten Luft ein zu hoher gewesen wäre, d. h. durch die Modifikation der Atmung während der Probenahme müßte ein zu hoher Mittelwert für die Zusammensetzung der Exspirationsluft bestimmt worden sein. Diese Möglichkeit ist nun zu einem Teile einzuräumen, und zwar schon darum, weil es bei der Bestimmung nach dieser Methode nicht allzu selten vorkommt, daß der CO_2-Wert der ersten, am Beginn der Exspiration entnommenen Probe ein höherer ist als jener der Probe am Schlusse der Exspiration. Stellen wir die Mittel der CO_2-Prozentgehalte, die in der Alta Vista gefunden wurden, einander gegenüber, so lauten diese:

	Zuntz	Durig
Nach Haldane	5,93	6,42
Nach Loewy	4,79	4,98
Differenz	1,14 %	1,44 %

Es ist ganz ausgeschlossen, daß diese Differenz etwa nur durch eine Verzögerung der Atmung bei der Entnahme der beiden Proben nach Haldane zu erklären wäre, denn selbst dann, wenn bei der Probeentnahme 5 Sekunden lang die Atmung verzögert worden wäre, wären während dieser Zeit nur etwa 15 ccm CO_2 produziert worden und der Prozentgehalt der Lungenluft nur um höchstens 0,5 % gestiegen. Anders liegt es allerdings, wenn man die sehr naheliegende Annahme macht, daß schon einige Zeit vor Entnahme der analysierten Probe der Exspirationsluft

[1]) Unmittelbar nach forciertem Gehen (s. oben) betrug der Prozentgehalt der Exspirationsluft 3,96 % CO_2, war also ganz analog jenem, der in den Ruheversuchen ermittelt wurde.

die Atemmechanik nicht ganz normal war. Um den großen Einfluß, den eine Modifikation der Atmung auf die alveolare Tension ausüben muß, zu erläutern, betrachten wir nachfolgende zwei Beispiele. Nehmen wir die Gasprobe, die Douglas von Durig auf der Alta Vista untersuchte; sie lautet: 30,3 mm gegen 23,8 mm CO_2-Tension im Mittel unserer Versuche. Es wurden diese Werte genommen, weil sie am weitesten auseinander liegen, um zu zeigen, eine wie geringfügige Modifikation der Atmung so weitgehende Unterschiede in der alveolaren Kohlensäuretension zu erzeugen vermag, während wir gewaltige, in das Unmögliche reichende Veränderungen des schädlichen Raumes hätten annehmen müssen, um auf Grund derselben zu einer Erklärung für die Divergenz der Resultate zu gelangen.

Im Versuche Nr. 103 von Durig auf der Alta Vista berechnen wir die alveolare CO_2-Tension zu 24,2 mm, bei 7,641 l Minutenventilation und 11 Atemzügen pro Minute und 4% CO_2 in der Exspirationsluft. Gehen wir von der Annahme aus, daß der schädliche Raum 150 ccm betragen habe, oder setzen wir einen höheren oder einen niederen Wert ein, so ist dies für unsere Betrachtung ziemlich einerlei; sicherlich dürfen wir aber voraussetzen, daß der „schädliche Raum“ unter sonst vollkommen gleichbleibenden Bedingungen gleichgroß bleibt, auch wenn wir die Atmung so modifizieren, wie im folgenden ausgeführt.

1. Würden die 7,641 l anstatt in 11 Atemzügen in 19 Atemzügen gefördert worden sein, während die CO_2-Produktion pro Minute unverändert geblieben wäre und nach wie vor 4% CO_2 in der Exspirationsluft erschienen wären, so würde bei 150 ccm schädlichem Raum, also unter gleichen Bedingungen, wie wir sie in unseren Versuchen voraussetzten, die Tension jetzt von 24,2 bereits auf 30,1 mm gestiegen sein.

2. Lassen wir die Atemfrequenz konstant (11 Atemzüge pro Minute), atmen aber etwas modifiziert, indem wir den spontanen Reiz auf das Atemzentrum auch nur ein klein wenig hemmen, und es sinke die Ventilation z. B. von 7,64 l auf 6,41 l, was recht wohl möglich scheint. Nun würde der CO_2-Prozentgehalt der Exspirationsluft auf 4,77% (also um 0,77%) angestiegen sein (es wäre dann die gleiche Menge von 188 ccm CO_2 pro Minute ausgeschieden worden). Auch diese Modifikation genügt, um beim selben schädlichen Raum ebenfalls aus 24,2 mm 30,3 mm CO_2-Tension zu erzeugen! Wir haben hier der Einfachheit halber die Annahme gemacht, daß die CO_2-Ausscheidung pro Minute bei der Änderung der Atemmechanik unverändert bleibe; faktisch wird sie natürlich infolge der höheren Kohlensäurespannung in den Alveolen abnehmen. Dieser Umstand beeinflußt aber nicht die Gültigkeit der eben gegebenen Erklärung, er verschiebt nur die Zahlenverhältnisse. Natürlich gibt es innerhalb dieser beiden Grenzen, konstantes Minutenvolum, Veränderung der Zahl der Atemzüge — und konstante Zahl der Atemzüge, verringertes Minutenvolum, eine ganze Summe von Übergängen. Es wird aber jedenfalls an der Hand der beiden Beispiele verständlich sein, daß es wohl schwer einen Menschen geben dürfte, der unter willkürlicher Kontrolle und absichtlich willkürlicher Einstellung seiner Atmung das Atemvolum

pro Atemzug auf 100 ccm genau der normalen, unbeeinflußten Atmung anzupassen vermöchte oder die Zahl der Atemzüge ganz jener bei unbefangener Atmung gleich machen könnte, um so mehr, als die Art des Versuches mit der Probenahme während einer rasch ausgeführten Exspiration und am Ende einer gewöhnlichen Exspiration geradezu zu einer Veränderung der Atmung verleitet. Dieselben Erwägungen gelten für die Sauerstofftensionen.

Wir kommen so zu der Erkenntnis, daß eine ganz gut mögliche Veränderung der Atmung die Werte der Gastension in der Lunge schwerwiegend verändern kann, weshalb der langedauernde Versuch, in dem die Tension anstatt aus 2 Atemzügen aus deren hundert und mehr berechnet wird, immerhin die größere Gewähr für richtige Werte geben dürfte. Daß in der Höhe die nach Haldane entnommene Gasprobe leichter zu große CO_2-Werte aufweisen dürfte als in der Ebene, ist nach der Art der Entnahme und unter den Bedingungen ungünstigerer Sauerstoffversorgung bei niedriger CO_2-Spannung in der Lunge recht wahrscheinlich. Können wir nun andererseits auch die Möglichkeit nicht abstreiten, daß unsere Werte durch die Annahme eines zu kleinen „schädlichen Raumes" in großer Höhe zu niedrig ausgefallen sind, so möchten wir aber doch keineswegs einräumen, daß die Größe des schädlichen Raumes auf rund 260 ccm gestiegen sei. Andererseits ist aber auch kaum zu bestreiten, daß vieles dafür spricht, daß die CO_2-Tensionswerte nach Haldane in der Höhenstation zu groß ausgefallen sein dürften. Eine Entscheidung in der Frage wird wohl erst dann fallen, wenn Bestimmungen über die Größe des schädlichen Raumes und über die Mittellage in Höhenstationen ausgeführt sein werden. Der Umstand, daß in 2260 m Höhe in den Cañadas die nach beiden Methoden bestimmten Werte sich nahezu vollkommen decken, spricht dafür, daß in dieser Höhe zum mindesten noch keine Veränderung der Mittellage und des schädlichen Raumes sich ausgebildet hat. Um so weniger ist anzunehmen, daß dann, wenn ein Anstieg um 2200 m, wie von Orotava zu den Cañadas die Mittellage nicht ändert, ein Emporsteigen um weitere 1000 m eine so gewaltige, sprunghaft einsetzende Veränderung der Mittellage oder der Innervation der Bronchialmuskeln zur Folge haben soll. Über die alveolare Tension in unseren Versuchen nach und während intensiver Belichtung wird später berichtet werden.

Der Erhaltungsumsatz.

Unsere ursprüngliche Absicht, in den Höhenstationen auf dem Pik von Teneriffa die Größe des Erhaltungsumsatzes unter der Einwirkung des Höhenklimas, aber losgelöst von der Wirkung niederer Umgebungstemperatur zu studieren, ist eigentlich nicht zur Ausführung gekommen, denn unsere Beobachtungen wurden am Morgen bei ebenso niedriger Temperatur wie in der Capanna Margherita und bei noch niedrigerer Temperatur als auf Col d'Olen angestellt. In der Nacht war es ebenso kalt gewesen wie in der Eisregion, ja in unserem Schlafraum war die niedrigere Temperatur auf Teneriffa noch wesentlich empfindlicher gewesen als dort, da in der gut wärmeisolierten Hütte auf dem Monte Rosa in einer traulichen Holznische des Arbeitsraumes das „Bett" nie so auskühlte wie auf Teneriffa, wo der eisige Wind zwischen Blech und Eternit hindurchpfiff, oder bei den 10 eisernen fast mannshohen Fensterrahmen ungehinderten Eingang fand. Zudem war das eiserne Bettgestell und der Zementboden gerade danach angetan, für gründliche Wärmeentziehung zu sorgen, um so mehr, als eine nicht verschließbare Ventilationsöffnung im Überboden für gründliche Luftzirkulation während der Nacht sorgte. Zuntz schützte sich offenkundig zu wenig vor Wärmeverlust während des Schlafes, denn seine Körpertemperaturen waren am Morgen niedrig, während Durig unter der niedrigen Temperatur nicht zu leiden hatte. Carrière schlief in dem warm geheizten und vertäfelten Schlafraum des zweiten Observatoriums, das als Wirtschaftsgebäude dient. Auf der Alta Vista schliefen wir, mit reichlich Decken versehen, zum Teil in unseren Kleidern in der primitiven Hütte, in der es aber kaum jemals so kalt wurde wie im Laboratorium der Cañadas. Wenn auch der Wind durch die roh geschichteten Lavawände noch fühlbar hindurchblies, so war doch die einzige Tür und das winzige Fensterchen gut zu verschließen und der Raum leidlich warm zu erhalten. Diese Bemerkungen konnten wegen der folgenden Besprechung unserer Respirationsversuche nicht umgangen werden. Diese stellten nach dem Gesagten ein eigentümliches Mittelding zwischen unseren früheren Beobachtungen vor. Da die Tagestemperaturen auf Teneriffa während der Dauer des Sonnenscheines ziemlich hohe waren, lebten wir zur Nachtzeit unter dem Ein-

fluß größerer Kälte als auf dem Monte Rosa oder in den Winterversuchen in Wien und auf dem Semmering, unter Tags jedoch unter Verhältnissen, die nahezu Sommerversuchen in Wien entsprachen. Die eigens zur Feststellung des Einflusses der Jahreszeit auf den Erhaltungsumsatz[1]) ausgeführten Versuche des einen von uns beiden hatten keinen Einfluß des Sommer- oder Winterklimas erkennen lassen, es war daher nicht uninteressant zu erfahren, wie dieser tägliche Wechsel zwischen nächtlichem Winter und unter Tag auftretenden Sommertemperaturen auf den Erhaltungsumsatz einwirke. Es ist vielleicht auch nicht überflüssig zu erwähnen, daß Durig dabei genau so gekleidet war wie bei den damaligen Versuchen in Wien und auf dem Semmering. Als Kennzeichen für die Höhe der Verbrennungsvorgänge seien die Mittelwerte für den Sauerstoffverbrauch im Ruheversuche angeführt.

	ccm O_2 pro Minute verbraucht		
	Zuntz	Durig	Carrière
Berlin (Wien) . .	235,8[2])	214,5	—
Orotava	—	—	253,3
Schiff	233,4	218,1	—
Cañadas	218,0	227,0	263,9
Alta Vista . . .	219,7	237,1	262,7

Die Zahlen zeigen vor allem anderen die merkwürdige Tatsache, daß Zuntz sowohl in den Cañadas wie auf der Alta Vista einen geringeren Sauerstoffverbrauch hatte als in Berlin und während der Seefahrt. Nun wurde im Vorhergehenden ausgeführt, daß Zuntz während der Nacht erheblich abkühlte, es besteht daher wohl die Berechtigung anzunehmen, daß die durch niedrige Körpertemperatur herabgesetzte Reaktionsgeschwindigkeit zu einer Einschränkung der Verbrennungsvorgänge im Körper geführt habe, da Zuntz Muskelspannungen und Muskelzittern während des Versuches vollkommen vermied. Wir wissen ja aus den klassischen Versuchen Loewys und Johanssons, daß Wärmeentziehung, die beim Warmblüter nicht durch eine gesteigerte Wärmeproduktion infolge erhöhter Muskeltätigkeit kompensiert wird, zu keinem Steigen, sondern im Gegenteil zu einem Sinken der Verbrennungsvorgänge führt.

[1]) Denkschr. d. Wiener Akad. 86/1, 127.

[2]) Mittel der in Tabelle III, S. 429 zusammengestellten Reihen.

Speziell bei Zuntz liegen hierüber eine Anzahl Versuche vor. Im Winter 1903 unterzog er sich einer Reihe von Nüchternversuchen im Laboratorium, die ungewöhnlich niedrige Werte bis herunter zu 212,2 ccm O-Verbrauch pro Minute lieferten[1]); das Mittel von 6 Versuchen betrug 225,1 ccm. Da infolge der Fahrt zum Laboratorium die Körperperipherie stark abgekühlt und die Haut blutleer war, ohne daß jedoch die im Rectum gemessene Temperatur subnormal war, wurde diesem Umstande die Herabsetzung des Umsatzes zugeschrieben und zur Kontrolle an zwei verschiedenen Tagen Versuche in der Wohnung im Bett bei behaglichem Wärmegefühl ausgeführt, die den Mittelwert 237,4 ccm lieferten, trotzdem die Lungenventilation nur 4,85 l betrug, gegen 4,99 l bei den Laboratoriumsversuchen.

Noch beweisender sind die Versuche, in denen Z. sich absichtlich starken Abkühlungen und Erwärmungen unterzog[2]). Sie lieferten folgende Werte des O-Verbrauchs:

1.	Bekleidet, behaglich warm	265,3 278,8
2.	Nackt, Kälte nicht unangenehm	248,4
	Ebenso, unbequeme Lage	265,8
3.	Besprengung mit kaltem Wasser	248,4
	Fortsetzung, Kältegefühl	221,2
4.	Wieder bekleidet, Haut noch kalt	236,9
5.	Bekleidet, Mittel von zwei Versuchen	243,1
6.	Sofort nach dem Entkleiden	248,4
7.	13 Minuten später; Haut kühl	222,2
8.	Indifferentes Sitzbad von 36,3°	235,4
9.	Bad bis 38° erwärmt	245,3
10.	Bad auf 30,2° abgekühlt	215,8
11.	Bad auf 28,5° abgekühlt	200,4

Durig zeigt schon in den Cañadas und ebenso auf der Alta Vista eine Erhöhung der Verbrennungsvorgänge, die jener gleichzusetzen sein dürfte, die bei Zuntz und seinen Mitarbeitern im Jahre 1901 bereits in geringer Höhe angedeutet war und die sich auch bei Durig und Frau Durig auf der Sporneralp, bzw. bei Durig und Reichel auf dem Semmering (1000 m) als vorübergehende Erscheinung gezeigt hatte[3]). Auch bei Carrière ist die Steigerung der Verbrennungsvorgänge in den

[1]) Durig und Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, 423, Tabelle I C.

[2]) Loewy, Einfluß der Abkühlung. Arch. f. d. ges. Physiol. 46, 216 ff.

[3]) Auch Fuchs fand auf Col d'Olen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches gegenüber Erlangen.

Cañadas und auf der Alta Vista erkennbar und es kann vermutet werden, daß Carrière eine noch ausgesprochenere Steigerung gezeigt hätte, wenn nicht die allmähliche Ausbildung der Übung, im Versuche bewegungslos und mit ganz entspannten Muskeln zu liegen, die späteren in den Höhenstationen gewonnenen Werte gegenüber Orotava herabgedrückt hätte. Diese Vermutung ist dadurch nahegelegt, daß sich bei 67 kg Nacktgewicht Carrières ein Umsatz von 0,89 Calorien pro Minute und Quadratmeter in Orotava ergibt, ein Wert, der ganz wesentlich über dem Durchschnitt des Erhaltungsumsatzes eines ruhenden, nüchternen Menschen liegt. Bei Zuntz, bei dem auch in den früheren Versuchen in Höhen bis über 3000 m nur eine recht zweifelhafte Zunahme der Verbrennungsvorgänge beobachtet worden ist, konnte diese durch die Kältewirkung sehr leicht verwischt werden. Da die Ventilationssteigerung bei Durig in den Cañadas fehlte, kann der Mehrverbrauch von Sauerstoff bei ihm durch größere Atemarbeit nicht erklärt werden, auch für die Erklärung der weiteren Steigerung der Verbrennungsvorgänge auf der Alta Vista reicht die größere Atemarbeit nicht aus. Bei Carrière könnte die trotz des gegenwirkenden Effektes der Übung nachweisbare Erhöhung der Verbrennungsvorgänge gegenüber Orotava zum Teil wenigstens auf diese Weise begründet werden.

Die im Voranstehenden mitgeteilten Beobachtungen auf Teneriffa haben folgendes ergeben.

In 2160 m Höhe ist bei einer Versuchsperson bereits eine deutliche Erhöhung der Morgenpulsfrequenz eingetreten, die in 3260 m bei allen drei Versuchspersonen deutlich ausgeprägt war. Die Frequenzsteigerung bildete sich, wo sie eingetreten war, bald zurück. Das Verhalten auf Col d'Olen, 2960 m, wo bei Z. und D. Erhöhung der Pulsfrequenz fehlte, spricht dafür, daß weder die absolute Meereshöhe, noch die Temperaturverhältnisse an und für sich die ausschlaggebende Ursache für die Pulsfrequenzsteigerung im Höhenklima sein können. Es müssen nicht nur individuell wesentliche Unterschiede in bezug auf das Ansprechen der Frequenzregulation auf den klimatischen Reiz bestehen, sondern es ist anzunehmen, daß auch ein und dieselbe Person sich in gleicher Meereshöhe an verschiedenen Orten

keineswegs gleich verhalten wird. Gegen die Annahme, daß die Pulsfrequenzsteigerung in direktem Zusammenhange mit dem Sinken der Gasspannungen in den Lungen stehe, spricht der Umstand, daß die Frequenzsteigerung auf Col d'Olen bei niedriger alveolarer Sauerstoffspannung nicht eintrat. Eher wäre schon an einen Einfluß der Alkalescenzverminderung des Blutes oder seiner stark erniedrigten Kohlensäurespannung im Hinblick auf die Versuche Hendersons zu denken. Eine Periodizität des Pulses entsprechend jenen Perioden verschiedener Pulsfrequenz in einzelnen aufeinanderfolgenden Minuten, wie sie schon Mosso bei Bergkrankheit beobachtete und wie sie auch einer von uns in der Ebene und auf dem Schiffe nachweisen konnte, wurde an ruhenden und ausgeruhten Personen weder in den Cañadas noch auf der Alta Vista jemals wahrgenommen.

Die allerdings wenig zahlreichen Blutdruckmessungen ergaben bei drei Versuchspersonen Drucksteigerung, bei einer Abnahme des Blutdruckes und bei einer Konstanz, also ein individuell verschiedenes Resultat. Die Grundbedingungen, unter denen die Messungen stattfanden, waren jedoch keine einheitlichen.

Die Körpertemperatur war bei den Versuchen auf Teneriffa in keiner Meereshöhe verändert.

Die Vitalkapazität war in 2160 m Höhe geringer als im Meeresniveau, in 3260 m Höhe war sie nur bei einer Versuchsperson niedriger als in den Cañadas. Schwankungen in der Temperatur von 4 bis 16° C hatten keinen Einfluß auf die Größe der Vitalkapazität.

Die Atemfrequenz war bei zweien (Z. und D.) der untersuchten Personen in den Höhenstationen größer als in der Ebene, die dritte (C.) zeigte eher die Tendenz zu einer Abnahme der Frequenz. Es ist nicht entschieden, ob dies auf die Ausbildung geringerer willkürlicher Beeinflussung bei der für Experimente nicht geübten, jugendlichen Versuchsperson C. oder auf individuell verschiedenes Verhalten zurückzuführen ist. Bei Zuntz entsprach die Frequenzänderung gut jener, die Marcet und Cupelin mehr als 20 Jahre früher auf dem Pik beobachtet hatten. Dagegen weicht sie ab von seinem Verhalten auf dem Monte Rosa, was neuerlich ein Hinweis auf das selbst bei ein und derselben Versuchsperson wechselnde Verhalten in der Höhe liefert.

Es dürfte von geringen Erschwerungen des Tiefatmens abhängen, ob das in der Höhe gesteigerte Ventilationsbedürfnis mehr durch Zunahme der Frequenz oder der Tiefe des einzelnen Atemzuges gedeckt wird. Bei Zuntz bestanden auf Teneriffa wiederholt leichte Verdauungsstörungen mit Flatulenz. Dieser Umstand dürfte es erklären, daß hier die Atemtiefe gegen die Versuche in den Cañadas herabgesetzt und dafür die Zahl der Atemzüge erheblich vermehrt war.

Die Atemtiefe war bei zwei Versuchspersonen in 2160 m gegenüber den Werten aus der Ebene vermindert, wie dies schon häufig beobachtet wurde; bei einer Person (C.), die in der Ebene abnorm flach geatmet hatte, stieg die Tiefe in den Cañadas auf analoge Werte wie bei Z. und D. Auf der Alta Vista waren die Atemtiefen aller drei Versuchspersonen annähernd gleich groß.

Das pro Minute geatmete Volumen wurde bei Zuntz durch Veränderung der Atemmechanik so erhöht, daß das reduzierte, pro Minute geatmete Volumen in jeder Meereshöhe, in der es untersucht wurde, annähernd konstant blieb, er kompensierte also die Luftdruckverminderung durch Ventilationsteigerung Ähnliches gilt von C., während D. weniger ventilierte als der Kompensation entsprochen hätte, für den Druckabfall von der Höhe der Cañadas zur Alta Vista und zum Monte Rosa-Gipfel (2160 bis 4560 m) war aber auch bei ihm Kompensation eingetreten. Während also bei Z. in der Ebene nur soviel ventiliert wurde, als dem auch von D. unter niederem Druck eingehaltenen Niveau der Ventilation (reduzierte Werte!) entspricht, ventiliert D. in der Ebene gewissermaßen um ein Fünftel zu viel. Das Niveau, auf das einheitlich bei allen drei Personen in verschiedener Höhe eingestellt wurde, schwankt wenig um 4,5 l reduzierter Luftmenge.

Bei C. wurden alveolare CO_2- und O_2-Tensionen gefunden wie bisher noch bei keiner Versuchsperson.

Die nach der Haldaneschen und Loewyschen Methode gewonnenen Werte für die alveolare Tension stimmen bei ein und derselben Versuchsperson in der Ebene und in geringer Meereshöhe sehr gut überein, in größerer Höhe treten bedeutende Differenzen zwischen den beidartigen Resultaten auf, die in der Verschiedenheit der beiden Methoden begründet sind.

Die alveolare Kohlensäure- und Sauerstofftension sank um so mehr, je größer die Meereshöhe war, und zwar bei allen drei Versuchspersonen auf ähnliche Werte. Die auf dem Pik von Teneriffa gefundenen Werte weichen nicht unwesentlich von jenen ab, die wir auf dem Monte Rosa in ähnlicher Höhe beobachtet hatten; auf dem Pik wurde relativ mehr ventiliert als auf dem Monte Rosa. Welche klimatischen Reize diese Anregung der Ventilation bewirkt haben, ist derzeit nicht zu entscheiden; sie ähnelt jener Anregung, die wir während der Seefahrt auf dem Schiff und bei den Versuchen auf dem Dache der Margheritahütte beobachtet hatten. Auch dort lag die CO_2-Tension niedriger, die O_2-Tension höher als unter sonst gleichen Verhältnissen. Es ist natürlich erst zu entscheiden, ob dieses Verhalten ein gesetzmäßiges, ein rein individuelles, oder sogar nur für den bestimmten Fall individuelles war.

Der Erhaltungsumsatz war bei Zuntz in den Höhenstationen auf Teneriffa — wie anzunehmen — durch abnorm niedrige Körpertemperatur auf geringere Werte gedrückt. Durig und Carrière wiesen eine geringe Umsatzsteigerung auf, die zum Teil durch Erhöhung der Ventilationsarbeit erklärlich ist.

Die respiratorischen Quotienten zeigten, wie stets im Höhenklima, ganz dasselbe Verhalten wie in der Ebene.

Da auch auf dem Monte Rosa ein und dieselbe Versuchsperson in verschiedenen Jahren keineswegs genau dasselbe Verhalten zeigt, kann eine Abweichung in den einzelnen Versuchsresultaten, die auf dem Pik gewonnen wurden, und solchen, die vom Monte Rosa stammen, keineswegs als Ausdruck einer spezifisch anderen Wirkung des Höhenklimas auf Teneriffa aufgefaßt werden, um so mehr, als die Zahl der Versuche eine recht bescheidene ist. Auffallend bleibt allerdings das merkwürdig ausgesprochene Sinken der Kohlensäuretension auf Werte, wie wir sie auf dem Monte Rosa erst in mehr als 1000 m höherer Lage beobachtet haben. Dieses kann, wie in der folgenden Abhandlung dargelegt wird, vielleicht auf den Einfluß spezieller klimatischer Faktoren, insbesondere des Lichtes, zurückgeführt werden.

Über die Wirkung intensiver Belichtung auf den Gaswechsel und die Atemmechanik.

Von

A. Durig, H. v. Schrötter und N. Zuntz.

(Eingegangen am 20. Februar 1912.)

Allgemeiner Auffassung gemäß erblickt man in der Bräunung der Gesichtshaut den Ausdruck besonderer Gesundheit. Ist man doch gewöhnt, das dunklere Kolorit beim Städter nur dann zu sehen, wenn dieser vom Meere oder aus den Alpen, ja selbst nur aus einer Sommerfrische in der Ebene zurückkehrt. Die Bräunung ist gewissermaßen eine Begleiterscheinung subjektiv und objektiv gehobenen Wohlbefindens. Sicher spielt bei der Bräunung die Wirkung des kurzwelligen Teiles des Spektrums, und zwar insbesondere jene der ultravioletten Strahlen, die Hauptrolle[1]; wir können aber keineswegs leugnen, daß auch die langwelligen Teile des Spektrums im Lichtklima von ganz namhaften biologischen Wirkungen sein dürften, denn es weist der Einfluß weniger brechbarer Strahlen auf das Chlorophyll oder auf optisch wirksame Sensibilisatoren deutlich darauf hin, daß wir die Wirkungen des langwelligen Teiles des Lichtes keineswegs unterschätzen dürfen. Scharf haben wir auch zu trennen zwischen dem Einflusse diffusen Himmelslichtes und zwischen direkter Strahlung auf den Menschen, denn man muß bedenken, daß im diffusen Himmelslichte die violette Strahlung in der Höhe ganz bedeutend geringer ist als in der Ebene, so daß ein Körper, der vor direktem oder direkt reflektiertem Sonnenlicht geschützt

---

[1]) Versuche hierüber sind gleichzeitig mit den hier zu besprechenden von dem einen von uns auf den Cañadas ausgeführt worden (Pannwitz, Sitzungsber. d. XI. Internat. Tuberkulose-Konferenz, Brüssel 1910, S. 362).

ist, in einer Höhenstation weniger violette Strahlung empfängt als in der Ebene. Gewiß ist die Lichtsumme, die im Laufe eines Tages auf den Menschen im Höhenklima einwirken kann, größer als in der Ebene; sicher ist sie auch schon darum in der Regel größer, weil sich der Mensch in der Höhenstation meist mehr der Lichtwirkung aussetzt als in der Ebene, doch kann man sich ganz wohl denken, daß Menschen, die in einem hochgelegenen Orte in gleicher Weise ihrer Tagesarbeit im Hause nachgehen wie in der Ebene, geradezu weniger von chemisch wirksamen Strahlen getroffen werden als in einer Talstation. Für die Lichtwirkung auf den Menschen in der Höhe kommen deshalb eine Reihe von Faktoren in Betracht: die Lichtintensität, die Größe der täglichen Lichtsumme, die der Ort empfängt und die hauptsächlich mit den Unterschieden in der Bewölkung zusammenhängt und bedingt, daß gerade im Winter die Belichtung in den Höhenstationen jener im Tale erheblich überlegen ist, besonders aber das Ausmaß, in dem sich der Mensch der direkten Wirkung der Strahlung aussetzt. Doch auch bei dieser Wirkung muß man bedenken, daß es meist ja nur die Hände, das Gesicht und ein Stückchen Hals sind, die überhaupt vom Lichte getroffen werden können, wobei die Wirkung der Strahlung in der Regel noch durch die Kopfbedeckung auf einen wesentlich geringeren Bezirk beschränkt wird. Es ist aus diesen Gründen naheliegend, daß man nur dann erwarten kann, einigermaßen brauchbare Hinweise auf die Wirkung des Lichtes auf den Menschen zu gewinnen, wenn die Belichtung einen beträchtlichen Teil des Körpers trifft oder zum mindesten hinreichend intensiv ist. Da unsere früheren Versuche, in denen wir uns der direkten Lichtwirkung ausgesetzt hatten[1]), bei Bestrahlung von Gesicht und Händen keinen charakteristischen Einfluß auf den Umsatz ergeben hatten, schien es sehr erwünscht, auf Teneriffa einen beträchtlichen Teil des Körpers mit intensivem direktem Sonnenlicht zu bestrahlen und das Verhalten des Gaswechsels zu untersuchen. Auch diese neuen Versuche beanspruchen kaum mehr als eine erste Orientierung über die Frage zu liefern, da

[1]) Durig und Zuntz, Beiträge zur Physiologie des Menschen im Hochgebirge. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, Suppl. S. 417.

wir unter den gegebenen Verhältnissen nur ein Extrem in wenigen Beobachtungen ins Auge fassen konnten. Die Versuchsbedingungen, unter denen unsere Beobachtungen stattfanden, konnten leider nicht einheitlich genug gestaltet werden, um sichere Schlüsse aus den Ergebnissen ziehen zu können.

Versuch 1.

2. April 1910, 3[20] nachmittags. Versuchsperson: Carrière. Der Versuch wurde in der Mulde eines Lavastromes, der von der Montaña blanca gegen das Observatorium herabzieht, ausgeführt; die Versuchsperson befand sich ca. 2 Stunden nach dem Mittagessen, sie lag nur mit einer Schwimmhose bekleidet im prallen direkten Sonnenlichte, einigermaßen vor den kühlen Windstößen durch einen Retamabusch und Lavablöcke geschützt. Wegen der Nachwirkung der Mahlzeit können die Werte nicht mit den Nüchternversuchen an C. verglichen werden. Lufttemperatur 13°. Schwarzkugelthermometer 55,5°. Gesamtintensität 0,8.

Nr.	Minutenvolumen beob. l	Minutenvolumen reduz. l	CO_2-Produktion %	O_2-Verbrauch %	Pro Minute ccm CO_2 prod.	Pro Minute ccm O_2 verbr.	Resp. Quot.	Zahl der Atemzüge	Atemtiefe bei 37° feucht	Alveolare Tension CO_2 mm	Alveolare Tension O_2 mm	Bemerkungen
50	6,93	4,52	4,30	5,97	194,2	269,8	0,720	9,5	746	29,2	72,5	unter weißer Decke 3[20] bis 3[37]
51	6,02	3,94	5,54	7,09	213,3	279,0	0,764	4,2	1520	32,6	71,6	besonnt 3[37] bis 4[05]
52	6,04	3,95	5,50	7,16	217,0	282,6	0,768	4,1	1540	32,9	71,3	
53	6,90	4,51	4,86	6,37	219,3	287,4	0,763	7,7	938	31,4	73,1	zugedeckt 4[05] bis 4[20]

Die Pulsfrequenz erlitt während des Versuches keine wesentliche Änderung. Das geatmete Volumen war während der Dauer der Belichtung geringer als im Schattenversuch, bei welchem die Versuchsperson mit einer Decke vollkommen zugedeckt war. Diese Verminderung des Minutenvolumens darf jedoch nicht ohne weiteres als Folge der Belichtung angesehen werden, da unter der Decke geradezu unerträgliches Hitzegefühl bestand, das behaglicher Kühle und angenehmer Empfindung wich, als der Wind den nackten, besonnten Körper traf. Es ist demnach die Ventilationssteigerung im Versuch 50 und 53 wohl als thermische Polypnoe aufzufassen. Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion pro Minute zeigen in den vier Versuchen bei bedecktem und unbedecktem Körper keinen wesentlichen Unterschied. Auffallend ist das Verhalten der Atemmechanik. Während der Besonnung war die Atemfrequenz um die Hälfte vermindert und dementsprechend die Atemtiefe mächtig — fast auf das Doppelte gesteigert. Die alveolare Kohlensäurespannung wurde während der Besonnung gegenüber den Versuchen bei

beschattetem Körper erhöht, unwesentlich sind die Veränderungen in der alveolaren Sauerstoffspannung. Die subjektive Wirkung der Besonnung war recht gering, es trat weder eine wesentliche Rötung der Haut noch Schmerzhaftigkeit auf, was bei der relativ geringen Lichtintensität verständlich ist.

Versuch 2.

2. April, 4^{40} (4 Stunden nach der Mahlzeit). Versuchsperson: Durig. Versuchsbedingungen wie bei Carrière. Schwarzkugelthermometer 55,5°, Temperatur des Bodens 32°, Temperatur unter der Decke 32°, Luft 17,5°. Gesamtintensität um 4^{10} nur mehr 0,34.

Nr.	V	V_0	CO_2-Zuwachs	O_2-Defizit	Pro Minute ccm		Resp. Quot.	Pulsfrequenz	Atemfrequenz	Atemtiefe bei 37° feucht	Alveolare Tension		Bemerkungen
					CO_2 prod.	O_2 verbr.					CO_2	O_2	
	l	l	%	%							mm	mm	
54	9,62	6,28	2,94	4,58	184,7	287,8	0,642	93	16,3	620	21,3	81,7	unter weißer Decke 4^{40} bis 5^{05}
55	8,12	5,47	3,50	4,77	191,4	255,0	0,734	72	11,1	794	23,7	81,6	besonnt 5^{10} bis 5^{27}
56	8,43	5,61	3,20	4,40	179,4	246,8	0,727	—	11,5	784	21,7	84,2	„ 5^{27} bis 5^{39}
57	9,54	6,35	2,92	4,10	185,4	260,3	0,712	99	16,5	620	20,4	83,9	unter weißer Decke bis 7^{45}. Schatten. Lufttemperatur 6°
58	7,31	5,27	3,36	4,47	177,2	235,7	0,751	—	13,8	615	25,9	80,4	
59	7,39	5,42	3,24	4,40	175,7	238,6	0,731	76	15,2	585	25,2	79,9	

Der Versuch an Durig setzt ebenfalls unter dem Bilde thermischer Polypnoe ein. Das Liegen unter der von der Sonne beschienenen Decke bereitete großes Unbehagen, der Körper war in Schweiß gebadet. Mit der Entblößung sinkt offenbar unter der Erleichterung der Wärmeregulation die Ventilation und dementsprechend auch der Umsatz, um abermals emporzusteigen, als die Decke vor Versuch 57 wieder übergelegt wurde. Ähnlich wie die Temperatur verhielten sich Puls und Atemfrequenz. Mit dem Versuche Nr. 57 wurde die Beobachtung jedoch nicht abgebrochen, sondern zugewartet, bis die Sonne untergegangen war, um deutlich erkennen zu können, welchen Einfluß die Erwärmung der Luft unter der Decke auf den Verlauf des Versuches ausgeübt habe. Natürlich ist das Bild auch durch das allmähliche Abklingen der Verdauungsarbeit beeinflußt. Überblickt man den ganzen Versuch, so sieht man, daß während der, allerdings nicht sehr intensiven, Besonnung höchstens gegenüber dem Liegen im kühlen Schatten (58 und 59) eine ganz geringe Steigerung der Minutenventilation zustande gekommen ist, der respiratorische Stoffwechsel war jedoch jedenfalls gegenüber den Kontrollversuchen nicht verändert, denn das geringe Plus gegenüber den Versuchen 58 und 59 ist unter Berücksichtigung der Atemarbeit und der zum Schluße stark absinkenden Umgebungstemperatur erklärlich. Die Atemmechanik zeigt ein ähnliches Verhalten wie bei Carrière insofern angedeutet, als auch bei Durig die Zahl der Atemzüge während der Belichtung absank, dagegen die Atemtiefe anstieg.

Die Werte für die alveolare CO_2-Tension liegen bei Durig auffallend niedrig. Läßt sich in Versuch 54 und 57 die thermische Polypnoe als Ursache für dieses Verhalten annehmen, so bleibt gegenüber den Nachversuchen Nr. 58 und 59, in denen der Reiz der Belichtung fehlte, nur die Annahme übrig, daß die Besonnung während des Versuches zu dem Sinken der Kohlensäurespannung Anlaß gegeben habe. Die Werte für die alveolare Kohlensäurespannung liegen im Versuche 56 und 57 so tief, wie wir dies nur in der mehr als 2000 m höhe gelegenen Capanna Margherita beobachtet hatten. Die alveolare Sauerstofftension hat durch die Belichtung eine eindeutige Verschiebung nicht erfahren.

Die nicht sehr intensive Besonnung hatte weder zu Rötung der Haut, noch zu unangenehmem Gefühl Anlaß gegeben, auch ein Erythem bildete sich bis zum folgenden Tage nicht aus. Die geringe Zweckmäßigkeit unserer Versuchsanordnung veranlaßte uns, diese zu ändern. Wir bauten an der Südseite des Observatoriums aus Stangen ein Zelt, in das wir ein Bett stellten, auf dem die Versuchsperson liegen sollte; geeignete Zugvorrichtungen ermöglichten es, die Zeltwände rasch zu entfernen und damit die Versuchsperson dem direkten Sonnenlicht auszusetzen. Die Notwendigkeit, die Versuchsperson zu bedecken und die künstliche Überwärmung fielen dadurch weg. Sehr störend machten sich aber die oft recht kalten Windstöße bemerkbar, die uns einmal sogar das Zelt demolierten.

Im Zelte wurden fünf Versuchsreihen angestellt, von denen zwei sich nur auf das Verhalten der Atemmechanik erstreckten.

Die Wirkung der Besonnung war intensiv. Durig fühlte nicht nur während des Versuches heftiges Brennen am Körper, besonders aber auf Brust und Oberschenkeln, sondern trug als Folge der Besonnung auch eine ziemlich schmerzhafte „Verbrennung“ der ganzen Vorderseite des Körpers davon, die zu Ödem und zur Blasenbildung auf Brust, Bauch und Beinen führte, so daß auch das Gewicht der Decke während der Nacht sehr schmerzhaft empfunden wurde. Unter der Wirkung von Anästhesinsalbe wurden die Schmerzen gemildert. Abends sank an dem Tage der Bestrahlung die Körpertemperatur auf 35,9° im Rektum, offenbar infolge Wärmeverlustes durch die hyperämische Haut.

Überblickt man die umstehende Tabelle, so erkennt man sofort, daß während der Belichtung die Ventilation ganz wesentlich gesteigert war; sowohl das beobachtete wie das reduzierte „Minutenvolumen“ liegen wesentlich über den Werten, die am selben Tag im Schatten beobachtet wurden oder jenen, die an anderen Tagen zur Bestimmung gelangten. Der Er-

Versuch 3.

3. April 1910. 11^{37} bis 1^{26}. Versuchsperson Durig, nüchtern. Dauer der Besonnung 50 Minuten. Lufttemperatur 12°. Schwarzkugelthermometer 51,9°. 1,5 cal. pro Quadratzentimeter. Gesamtintensität 1,32[1]).

Nr.	V	V_0	CO_2-Zuwachs %	O_2-Defizit %	Pro Minute ccm CO_2 prod.	Pro Minute ccm O_2 verbr.	Resp. Quot.	Puls	Atemzüge	Atemtiefe bei 37° feucht	Alveolare Tension CO_2 mm	Alveolare Tension O_2 mm	Körpertemp.	Bemerkungen
62	7,30	5,35	2,96	4,58	158,4	245,1	6,646	65	12,5	700	27,2	82,3	37,0	im Schatten
63	8,74	6,11	3,06	3,90	187,0	243,8	0,784	75	15,8	608	22,8	84,4	37,0	12^{05} besonnt
64	9,64	6,62	3,18	4,00	210,3	264,6	0,795	83	14,5	717	22,8	87,4	37,3	bis 12^{55}
65	7,51	5,49	2,98	4,19	163,8	230,4	0,711	72	13,1	659	22,3	85,5	37,2	im Schatten
	6,00	4,51	3,79	5,01	171,6	227,0	0,755	63	11,1	642	29,1	79,1	36,7	Mittel an den Tagen vor der Besonnung
70	7,37	5,65	3,16	3,96	178,5	223,6	0,797	66	12,5	711	23,5	87,1	36,8	nach d. Besonnung, 4. April
71	7,15	5,45	3,19	4,14	172,2	225,7	0,763	66	11,8	729	23,5	86,3	36,8	
83	6,83	5,24	3,54	4,39	183,8	229,9	0,789	54	9,5	875	24,8	85,8	36,6	6. April
84	6,70	5,12	3,51	4,53	179,6	231,8	0,774	54	9,8	821	24,9	84,7	36,6	

haltungsumsatz hat durch die Besonnung keine Veränderung erfahren, denn der Wert von 264,6 ccm O_2-Verbrauch im Versuch 64 erklärt sich einesteils aus der Ventilationssteigerung, anderseits durch Muskelspannungen vollkommen. Das immer heftiger werdende Brennen auf der Haut hatte nämlich ausgesprochene Ungeduld zur Folge gehabt und dadurch zu einer gewissen Unruhe Anlaß gegeben, die natürlich vollständig dazu ausreichen konnte, einen Mehrverbrauch von 10 bis 20 ccm O_2 pro Minute herbeizuführen. Der Puls war während der Besonnung um einen ganz namhaften Betrag beschleunigt. Gegen-

[1]) Es darf auf Grund dieser Zahlen die Bedeutung des Lichtklimas auf Teneriffa keineswegs überschätzt werden, denn ganz ähnliche Werte finden sich sogar zur selben Jahreszeit ab und zu z. B. in Wien, Kremsmünster und Innsbruck, wie aus den Angaben in der Literatur hervorgeht. Z. B. 17. Mai 1911 in Wien Lufttemperatur um 9^h vorm. 16,6°, Schwarzkugelthermometer 54° (Anz. d. Wien. Akad. d. Wiss. 1911, 354); in Kremsmünster am 3. April (selbe Stunde) 1901 Gesamt-Lichtintensität 1,33 (Denkschr. d. Wien. Akad. 74, 211); in Wien 10. April 1906 1,500 cal. pro Minute und Quadratzentimeter an Sonnenstrahlung (R. Schneider, Messungen usw. an der k. k. Zentralanstalt f. Meteorologie und Geodynamik in Wien). Wesentlich sind natürlich die Unterschiede in der ultravioletten Strahlung. Das, was in den Cañadas Regel ist, ist in der Ebene begreiflicherweise zur selben Jahreszeit Maximalwert. (Vgl. auch die S. 469 zitierte Veröffentlichung von Schrötter.)

über den sonstigen Versuchen und dem Vorversuche (Nr. 62) beträgt die Zunahme fast 30 % des Normalwertes. Die Körpertemperatur hatte sich jedoch nicht verändert.

Auffallend ist das Verhalten der Atemmechanik. Während im Versuch 1 und 2 die Frequenz gesunken, die Atemtiefe gesteigert worden war, sieht man in Versuch 3 die Frequenz während der Belichtung erhöht, die Atemtiefe ziemlich unverändert. Deutlich ist das starke Absinken der alveolaren Kohlensäurespannung beim Einsetzen der Belichtung.

Versuch 4.

4. April 1911. 11[15] bis 1[04]. Versuchsperson: Carrière. Lufttemperatur 17°. Schwarzkugelthermometer 52°. Dauer der Besonnung 33 Minuten; nicht nüchtern. Am Schlusse der Belichtung Gesamtintensität 1,52, 44 Minuten später 1,31.

Nr.	V	V_0	CO_2-Zuwachs %	O_2-Defizit %	Pro Minute ccm CO_2 prod.	Pro Minute ccm O_2 verbr.	Resp. Quot.	Puls	Atemzüge	Atemtiefe bei 37° feucht	Alveolare Tension CO_2 mm	Alveolare Tension O_2 mm	Körper-temp.	Bemerkungen
76	6,68	4,64	4,21	5,32	195,2	246,7	0,791	54	9,3	785	29,4	79,5	37,2	im Schatten
77	6,71	4,57	4,82	6,56	220,1	299,6	0,785	66	5,4	1330	30,0	76,0	—	} 11[45] besonnt
78	6,28	4,26	5,58	6,95	237,9	296,8	0,803	68	5,0	1338	35,0	73,1	37,2	} bis 12[18]
79	6,39	4,36	4,64	5,58	202,0	243,0	0,832	68	7,6	900	31,0	77,4	37,2	im Schatten
80	5,78	4,52	4,36	5,83	205,0	263,3	0,762	54	10,4	683	31,2	75,3	37,2	
	6,04	4,58	4,63	5,79	212,4	263,9	0,806	61	10,4	695	34,5	74,0	36,6	Mittel der übrigen Versuche

Entsprechend der kurzen Besonnungsdauer waren die Erscheinungen an der Haut Carrières geringer. Auch er klagte über brennendes Hitzegefühl an der Haut. Während des Versuches begann er aber zu schwitzen, so daß die Wärmewirkung bei dem heftigen Winde, der herrschte, natürlich weniger ausgesprochen war. Es kam daher bei ihm in diesem Versuche der Einfluß der chemisch wirksamen Strahlen besonders rein zum Ausdruck. Die Minutenventilation ist während der Besonnung vollkommen analog jener, die in anderen Versuchen beobachtet wurde, der Erhaltungsumsatz ist jedoch wesentlich gesteigert, so daß man die in Versuch 1 beobachtete Zunahme auf Grund dieser Beobachtung fast ebenfalls als eine durch die Besonnung hervorgerufene Steigerung der Verbrennungsvorgänge auffassen möchte. Die Pulsfrequenz wurde durch die Besonnung in die Höhe getrieben, sie zeigte eine Zunahme um 26 % gegen den Anfangswert, die auch vorerst nach Aufhören der Bestrahlung erhalten blieb. Vollkommen übereinstimmend mit Versuch 1 findet sich wieder Verminderung der Atemfrequenz und Erhöhung der Atemtiefe, diesmal jedoch

ohne eine so ausgesprochene Steigerung der alveolaren CO_2-Tension im ersten Belichtungsversuche (Nr. 77), im zweiten Belichtungsversuch ist sie jedoch ganz deutlich hervorgetreten. Nach der Beendigung der Belichtung stellten sich wieder die ursprünglichen Verhältnisse wie im Vorversuch ein, nur die Minutenventilation lag niedriger als am Beginne.

Versuch 5.

6. April 1811. 12^{20} bis 1^{40} vormittag. Versuchsperson: Zuntz. Nach leichtem Frühstück, das 4 Stunden zuvor eingenommen worden war. Lufttemperatur im Zelt 28°, Schwarzkugelthermometer 53,5. Gesamtlichtintensität 1,18 bis 1,07. Dauer der Besonnung 2 mal 11 Minuten. Körpertemperatur während des Versuches maximal 37,1°.

Nr.	V	V_0	CO_2-Zuwachs %	O_2-Defizit %	Pro Minute ccm CO_2 prod.	Pro Minute ccm O_2 verbr.	Resp. Quot.	Atemzüge	Atemtiefe bei 37° feucht	Alveolare Tension CO_2 mm	Alveolare Tension O_2 mm	Bemerkungen
85	7,23	4,95	3,80	4,58	187,9	226,4	0,83	7,5	1035	24,8	86,0	im Schatten
86	7,07	4,85	4,08	5,04	197,8	224,4	0,81	6	1170	26,2	84,0	besonnt
87	6,51	4,43	3,65	5,25	161,7	232,5	0,69	6	1071	23,7	83,0	im Schatten
88	6,92	4,71	3,57	4,92	168,0	231,6	0,72	6,5	1135	23,0	85,7	besonnt
89	6,79	4,62	3,75	5,30	173,1	244,7	0,71	6,5	1117	25,1	86,3	im Schatten

Die Besonnung hat bei Zuntz gar keine Veränderungen im Bilde des Respirationsversuches herbeigeführt. Weder die Größe des Atemvolumens noch jene des Sauerstoffverbrauchs haben irgendwelche Verschiebung erfahren. Auch die Zahl der Atemzüge und die Atemtiefe sind innerhalb natürlicher Schwankungsbreiten konstant geblieben, dasselbe gilt von der alveolaren Sauerstoff- und Kohlensäurespannung. In Versuch 86 erkennen wir ein kleines Emporrücken der CO_2-Tension, da dies in Versuch 88 jedoch vollkommen fehlt, liegt wohl nur eine Zufälligkeit vor, die den genannten Wert um ein weniges höher ausfallen ließ.

Zwei weitere Versuchsreihen wurden an Prof. Neuberg und Dr. v. Schrötter ausgeführt; in beiden Fällen gelangte nur der Einfluß der Belichtung auf die Ventilation zur Beobachtung. Es wurden folgende Werte gefunden, denen allerdings, weil weitere Kontrollen von beiden Versuchspersonen fehlen, nur geringere Beweiskraft zukommt. (V. = Minutenvolum, Az. = Zahl der Atemzüge pro Minute, T. = Atemtiefe, wie sie aus den Gasuhrablesungen hervorgeht; eine Umrechnung auf 37° und Wasserdampfsättigung unterblieb, weil die Temperatur während der Versuche fast ganz konstant war und weil die Versuche mit anderen nicht in Vergleich zu setzen sind.) Beim Versuch N. betrug die Gesamtintensität 1,23, die Strahlung 57,3°, beim Versuch v. Sch. erstere 1,3, letztere 55,9°.

	Im Schatten			Besonnt			Im Schatten			Besonnt			Im Schatten		
	V.	Az.	T.	V.	Az.	T.	V.	Az.	T.	V.	Az.	T.	V.	Az.	T.
N.	7,76	27	353	10,9	31	352	9,8	28	350	12,5	35,0	373	76	23	330
v.Sch.	6,95	7	993	7,4	9	925	7,9	10	790	8,5	10,5	810	—	—	—

Bei beiden Versuchspersonen hatte die Besonnung des nackten Körpers eine Steigerung der Ventilation zur Folge. Diese ist bei v. Schrötter weniger eindeutig als bei Neuberg, da im Beschattungsversuche nach der Belichtung bei v. Schrötter die Ventilation größer war als vorher während der Besonnung.

Die Atemtiefe war bei Neuberg außerordentlich konstant geblieben, bei v. Schrötter hatte sie ebenfalls keine Veränderung erfahren, wenn man den ersten und den zweiten Besonnungsversuch mit dem zugehörigen vorangehenden Schattenversuch vergleicht. Die Atemfrequenz war bei beiden Versuchspersonen während der Belichtung etwas gesteigert.

Zur besseren Übersicht über die beobachteten Erscheinungen möge folgende Tabelle dienen. Sie soll kennzeichnen, ob und in welcher Richtung eine Veränderung des Verhaltens während der Belichtung gegenüber dem Schattenversuch stattfand. Der erste oberhalb des Observatoriums im Lavagestein ausgeführte Versuch wurde dabei nicht berücksichtigt, da die betreffenden Versuchsresultate stark durch die Wirkung der thermischen Polypnoe beeinflußt sind.

	Carrière	Durig	Neuberg	v. Schrötter	Zuntz
Erhaltungsumsatz	+	0			0
Minutenvolumen	0	+	+	+	0
Zahl der Atemzüge	—	+	+	+?	0
Tiefe der Atemzüge	+	0	0	0	0
CO_2-Tension . .	+	—			0
Puls	+	+			
Körpertemp. .	0	0			

Wir können auf Grund dieser Tabelle der Anschauung Lindhards, daß Versuche während der Belichtung im Freien zwecklos wären, nicht beistimmen, denn es hat sich gezeigt, daß auch während der Belichtung Veränderungen auftreten, die in gewissem Zusammenhange mit jenen nach vorangegangener Belichtung stehen dürften. Leider verhinderte die Ausbildung des Erythems am Körper nach erstmaliger ausgiebigerBesonnung

daß wir in der kurzen Spanne Zeit, die uns zur Verfügung stand, die Versuche wiederholen konnten, immerhin ergeben diese jedoch orientierend für spätere Beobachtungen einen Hinweis darauf, daß der Lichtreiz individuell zu verschiedenen Wirkungen führen dürfte. In fünf von vier Fällen fand keine Veränderung der Atemtiefe statt, dagegen war das Minutenvolum und die Zahl der Atemzüge bei drei Personen während der Belichtung erhöht. Eine Versuchsperson zeigte ganz ausgesprochene Verminderung der Atmungszahl. Die alveolare CO_2-Tension stieg in einem Falle, im anderen sank sie. Bei Zuntz bestand in den Cañadas gar kein Einfluß der Belichtung.

Vergleichen wir damit die Resultate unserer älteren Versuche über die Einwirkung der Belichtung während der Dauer der Bestrahlung, so ergeben sich folgende Werte:[1])

Zuntz.

	Col d'Olen Corno del Camoscio besonnt	Kontrollen	Capanna Margherita auf dem Dache besonnt					Kontrollen
Erhaltungsumsatz (Sauerstoffverbrauch . . .	242,5	243,8	253	263	289	280	273	260
Minutenvolum	6,19	6,17	9,50	10,18	9,11	8,76	8,80	7,75
Zahl der Atemzüge . .	7	7,2	6	7,4	6,2	8	—	6,8
Tiefe der Atemzüge . .	1015	1001	1975	1580	1673	1273	—	1410
CO_2-Tension	24,2	23,6	16,2	—	18,7	18,8	—	23,0

Durig.

	Col d'Olen Corno del Camoscio besonnt	Kontrollen	Capanna Margherita auf dem Dache					Kontrollen
Erhaltungsumsatz (Sauerstoffverbrauch) . . .	262	269	265	270	245	250	246	274
Minutenvolum	7,52	7,61	8,10	8,07	7,54	7,72	7,55	7,70
Zahl der Atemzüge . .	13,5	13,5	10,8	10,6	11,5	12,0	11,5	11,3
Tiefe der Atemzüge . .	654	618	869	885	756	755	775	845
CO_2-Tension	25,9	26,1	22,2	22,5	22,3	—	22,8	25,4

Bei Zuntz trat unter der Wirkung des Aufenthaltes in freier Sonne auf Col d'Olen gar keine Veränderung gegenüber dem Kontrollversuche ein, auch bei Durig fehlt jede

[1]) Durig und Zuntz, l. c. S. 426 und 432.

Veränderung. Auf dem Dache der Capanna Margherita ist bei beiden die alveolare Kohlensäure-Tension vermindert und bei Zuntz auch eine merkliche Zunahme des Atemvolums und der Atemtiefe zustande gekommen. Die Erniedrigung der CO_2-Tension bei Durig ist zum Teil ebenfalls auf Ventilationsvermehrung, zum Teil auf eine Verminderung der CO_2-Produktion (gedrückter Erhaltungsumsatz) zurückzuführen.

Es ist natürlich nicht ohne weiteres zulässig, die beobachteten Veränderungen ausschließlich auf die Wirkung des Lichtes zurückzuführen, da wir ja Gesicht und Hände der gesamten Klimawirkung direkt aussetzten. Immerhin dürfte aber wohl dem Lichte der entscheidende Einfluß zuzuschreiben sein. Die besonders niederen alveolaren CO_2-Tensionen, die wir auf der Alta Vista beobachteten (s. o. S. 456), könnten wohl ebenfalls vielleicht als Folge der direkten Einwirkung der Besonnung und der übrigen klimatischen Faktoren aufzufassen sein, da wir die Respirationsversuche dort im Freien unter der Einwirkung direkten Sonnenlichtes und wenige Tage nach den Besonnungsversuchen in den Cañadas anstellten. Berücksichtigen wir diesen Umstand, so werden auch die Unterschiede zwischen den von uns und den von Douglas ermittelten Werten für die alveolare CO_2-Spannung auf der Alta Vista verständlicher. An dieser Stelle wäre auch noch auf unsere während der Seefahrt angeführten Respirationsversuche zu verweisen[1]), bei denen wir bei Durig jedenfalls keinen Einfluß des geänderten Lichtklimas auf dem Meere erkennen konnten, obwohl wir fast den ganzen Tag im Freien verbrachten. Die Respirationsversuche wurden freilich morgens früh im Bette ausgeführt, d. h. etwa 15 Stunden nach Abschluß der Sonnenwirkung.

Die wenigen Versuche berechtigen natürlich nicht dazu, das Bestehen eines gesetzmäßigen Einflusses der Belichtung auf die Atmung zu leugnen, denn wir können als möglich annehmen, daß das Alter der Versuchspersonen, die Besonnungsdauer, die Größe der besonnten Fläche und vielleicht auch noch andere Momente die Wirkung der Belichtung so mannigfaltig gestaltet haben. Eins scheint jedoch mit ziemlicher Sicherheit

[1]) Diese Zeitschr. S. 428.

schon jetzt festzustehen, nämlich die Tatsache, daß die Belichtung ohne gesetzmäßigen Einfluß auf die Höhe des respiratorischen Umsatzes ist. Wir möchten daher auf Grund dieser neuen Versuche wie auch auf Grund unserer älteren Beobachtungen der Anschauung Lindhards nicht beipflichten, daß dem Lichte ein so wesentlicher Einfluß in bezug auf die im Hochgebirge beobachteten geänderten physiologischen Erscheinungen, insbesondere auf die Höhe des Umsatzes zuzumessen sei[1]). Die interessanten Beobachtungen Lindhards im Polarklima legen aber jedenfalls den Wunsch nahe, daß die von ihm durchgeführten Experimente unter Einhaltung eindeutiger Grundbedingungen wiederholt werden möchten. Es würde dann möglich sein, unter Beibringung neuer, bei intensiver Belichtung gewonnener Resultate, zwischen der Wirkung langdauernder, schwacher und kurzdauernder, heftiger Belichtung zu unterscheiden. Wie aus dem Hinweise auf eine demnächst erscheinende Arbeit Lindhards hervorgeht[2]), haben Untersuchungen dieses Autors in Kopenhagen bei 6 Personen einen einheitlichen Einfluß der intensiven Belichtung in der warmen Jahreszeit gegenüber dem Winter ergeben, während unsere sorgfältigen Beobachtungen, die wir in Wien auf dem Semmering und in anderen Höhenstationen anstellten, keine typischen Unterschiede des respiratorischen Gaswechsels und der Atemmechanik im Sommer und im Winter erkennen ließen[3]). Nur die alveolare CO_2-Spannung lag in den Mittelwerten im Winter ein kleines Wenig höher, wie dies auch schon Boycott und Haldane beobachtet hatten[4]), ein Befund der vielleicht in ähnlicher Weise als Erfolg der Lichtwirkung gedeutet werden könnte, wie dies Lindhard (Arktische Studien) sowie Hasselbalch und Lindhard getan haben.

Es sei an dieser Stelle noch darauf hingewiesen, daß schon der Altmeister Speck sich mit der Frage nach der Wirkung der Belichtung auf den respiratorischen Gaswechsel beschäftigte;

---

[1]) Contribution to the Physiology of Respiration under the Arctic Climate. Kopenhagen 1910.

[2]) Skand. Arch. 25, 361.

[3]) Denkschr. d. k. Akad. Wien. 86, 131, 353, 375, 385.

[4]) Ebenda, S. 413.

seine Versuche[1]) deuten darauf hin, daß tatsächlich unter dem Einflusse der Lichtwirkung auf die Augen eine geringfügige Änderung der Ventilation eintritt. Eine Veränderung des Stoffwechsels konnte Speck hierbei ebensowenig nachweisen, wie Salomon, der die Wirkung intensiver Belichtung auf die Haut im Glühlampenbade untersuchte[2]).

Auch Zuntz und v. Schrötter haben auf die Wirkung intensiver Belichtung auf die Atemmechanik anläßlich ihrer Beobachtungen im Luftballon hingewiesen[3]). Gründliche und exakte Studien an größerem Untersuchungsmaterial über die Wirkungen, die während der Belichtung zu beobachten sind, stehen aber derzeit noch aus, es mögen daher unsere auf Teneriffa ausgeführten Versuche zu einem weiteren Ausbau dieser Frage Anlaß geben.

Da durch Dorno[4]) ausgezeichnete jahrelange Untersuchungen über das Lichtklima von Davos angestellt wurden, wäre wohl besonders dort die günstigste Stelle, um derartige Beobachtungen am Menschen auszuführen. Zustrahlungen von 1,3 Cal. pro Minute und Quadratzentimeter, wie in unserm Versuche, werden dort in einzelnen Stunden fast täglich beobachtet und auch die Zustrahlung an blauviolettem und ultravioletten Licht wie die Höhe der Gesamtlichtintensität steht in Davos keineswegs hinter jener in unseren Beobachtungen zurück. Dorno hat auf die Wichtigkeit derartiger physiologischer und medizinischer Studien in einem physikalisch durch Jahre so genau durchforschten Lichtklima wie das Davoser ausdrücklich hingewiesen.

Die bisherigen Beobachter haben ihr Hauptaugenmerk auf die Nachwirkung vorangegangener Belichtung gerichtet, ja manche von diesen haben die Nachwirkung — wie oben erwähnt — als das einzig in Betracht kommende angesehen. So untersuchte Hasselbalch die Nachwirkung vorangegangener

---

[1]) Physiologie des menschlichen Atmens. Leipzig 1892, S. 146 und Blätter für klinische Hydrotherapie und verwandte Heilmethoden 1902, Nr. 1. Sep. Abdr. S. 12 u. 13.

[2]) Salomon in v. Noordens Handb. 2, 622.

[3]) Arch. f. d. ges. Physiol. 62, 512.

[4]) Studie über Licht und Luft des Hochgebirges. Braunschweig 1911, Vieweg.

intensiver Bestrahlung mit der Bogenlampe[1]). Er kam zu dem Resultate, daß erst die Ausbildung des Belichtungserythems die Veranlassung zu Veränderungen im physiologischen Verhalten gibt und fand als Wirkungen, die sich am Tage nach der Belichtung einstellten, eine Herabsetzung der Respirationsfrequenz und eine Verminderung des Blutdruckes. Bei manchen Personen war eine Steigerung der Pulsfrequenz zu beobachten. Der Stoffwechsel war am ersten Tage nach dem Lichtbade um eine geringe Größe, die aber noch in die sonstigen physiologischen Schwankungen und die Fehlergrenzen fällt, erhöht. Die Nachwirkung der Belichtung auf die Atmung erstreckte sich über viele Tage.

Als die vorliegende Mitteilung bereits abgeschlossen war, erschien eine unter gewissenhaften Versuchskautelen geschaffene Abhandlung von Hasselbalch und Lindhard[2]), die sich speziell damit befaßt, den Einfluß der Belichtung im Gebirge auf die Atmung, den Stoffwechsel und die Erregbarkeit des Atemzentrums im Gefolge vorangegangener Einwirkung der Sonne auf die Haut des Gesichtes und der Hände, zu studieren. Die Verfasser glaubten, durch das Studium über den Einfluß des Lichtes die Unterschiede im Verhalten der einzelnen, bisher im Höhenklima untersuchten Personen hinsichtlich der Atemfrequenz klären und eventuell in eine Gesetzmäßigkeit umwandeln zu können. Sie glauben auch, daß die Versuche über die Wirkung der Belichtung, die wir im Höhenklima anstellten[3]), in der Frage nicht verwertbar seien, da die in Betracht kommenden Erscheinungen sich erst nach einer gewissen Latenzzeit mit dem Lichterythem zugleich ausbilden, und dann geraume Zeit fortbestehen. In unseren Versuchen hätten wir es daher bereits von Anfang an mit voll entwickelten Erscheinungen zu tun gehabt oder — die Beobachtungen wären erfolgt zu einer Zeit, zu der die Reaktion noch nicht aufgetreten sein konnte. Diesen Annahmen, die für die Verfasser ohne genaue Kenntnis unserer Versuchsbedingungen natürlich die nächstliegenden waren, möchten wir nicht beipflichten, wenn wir auch gerne einräumen, daß

---

[1]) Skand. Arch. 17, 431.

[2]) Skand. Arch. 25, 361.

[3]) Es handelt sich um die Versuche von Zuntz und Durig 1903 und Durig und Mitarbeitern 1906.

die Versuchsbedingungen hinsichtlich Belichtung bei unseren Beobachtungen keineswegs so rein gewesen sind als in den Versuchen von Hasselbalch und Lindhard, da in unserem Falle ganz andere Hauptgesichtspunkte zugrunde lagen. Nichtsdestoweniger will es aber der Zufall, daß sich unsere Beobachtungen in der Diskussion ganz wohl verwerten lassen, wie die folgenden Ausführungen erweisen sollen.

Die Resultate von Hasselbalch und Lindhard lauten dahin:

1. Daß die Atemfrequenz, die bei beiden Versuchspersonen unter dem Einflusse der Höhenwirkung gestiegen war, in der Höhenstation absank, als das ultraviolette Licht die Haut getroffen hatte und das Erythem sich ausgebildet hatte. Die Atemtiefe, die sich unter dem Einflusse der Luftdruckverminderung nicht wesentlich verändert hatte, stieg nach der Lichtwirkung mächtig an. Beim Abstieg ins Tal nahm die Frequenz gegenüber der Höhenstation ab, die Atemtiefe verminderte sich ebenfalls, jedoch nur um einen geringen Wert.

2. Bei einer der beiden Versuchspersonen hatte das ultraviolette Licht zu einer Verminderung der alveolären CO_2-Tension von 31,5 auf 28,1 mm im Mittel Anlaß gegeben, bei der anderen Versuchsperson war die alveolare Kohlensäuretension trotz stundenlangen Verweilens auf den Gletschern nicht im mindesten verändert worden.

3. Der respiratorische Stoffverbrauch und der Quotient hatten eine Veränderung nicht erfahren. (Es ist hier zu bemerken, daß die Versuche im Sitzen ausgeführt wurden und daß mittels einer Atemmaske geatmet wurde.) Außerdem zeigen die Versuche ein ähnliches Verhalten der Pulsfrequenz mit anfänglicher mächtiger Steigerung, wie dies Mosso, Zuntz und Mitarbeiter, Durig und Mitarbeiter und Fuchs bereits beschrieben haben. Diese Steigerung wurde durch die Belichtung nicht beeinflußt.

4. Endlich geben Hasselbalch und Lindhard auf Grund ihrer Beobachtungen an, daß die Erregbarkeit des Atemzentrums mit zunehmender Höhe gesteigert wurde, während sich bei Rückkehr in tiefere Regionen als Nachwirkung eine Herabsetzung der Erregbarkeit geltend gemacht habe. Auch das ultraviolette Licht steigert nach den beiden Autoren die Erregbarkeit des Atemzentrums.

Wir wollen nun mit diesen Ergebnissen unsere Versuche, welche Schlüsse auf die Nachwirkung einer vorangegangenen Belichtung gestatten, vergleichen, da es doch wertvoll erscheint, das Verhalten möglichst vieler Versuchspersonen zu kennen. Im Jahre 1903 stellten Zuntz und Durig vorerst Beobachtungen über die Wirkung der Belichtung auf dem Corno del Camoscio (3026 m) bei Col d'Olen[1]) an. Die beiden waren an einem trüben Morgen von Alagna nach Col d'Olen aufgestiegen und, wie das Protokoll ausführt, im „kühlen" Nebel am Vormittag auf Col d'Olen angekommen. Da diffuses und indirektes Himmelslicht im Höhenklima sogar an violetten und ultravioletten Strahlen ärmer ist als das Licht in der Ebene, konnte von einer Lichtwirkung oder gar einem Lichterythem natürlich nicht die Rede sein. Wir bewohnten ein nordseitiges Zimmer, das besonders düster dadurch war, daß wenige Meter vom Fenster die steile dunkle Lehne des Urgesteinaufbaues des Gemshorns aufstieg. Bis nach eingebrochener Dunkelheit hatten wir mit der Aufstellung der Apparate zu arbeiten, Schnee, der Licht hätte reflektieren können, lag in der Nähe nirgends. Am folgenden Morgen (15. VIII.) begannen die Respirationsversuche im Bette. Am darauffolgenden Tage verbrachten wir den ganzen Vormittag von etwa 9 Uhr an bis 2^{50} im Freien auf dem Gemshorn, der direkten Besonnung ausgesetzt, während eines großen Teils der Zeit flach auf dem Rücken liegend und gegen die Sonne gewendet, sonst mit Messungen der Elektrizitätszerstreuung beschäftigt. Die Versuche vor der Belichtung auf dem Gemshorn können daher gewiß als Testversuche am Unbelichteten gelten, jene auf dem Gemshorn als Belichtungsversuche und die folgenden als Versuche über die Nachwirkung einer Belichtung. Es sei bemerkt, daß sich ein Erythem bei uns im Gefolge an die Belichtung auf dem Gemshorn nur im mäßigen Grade ausbildete.

Beziehen wir alle Unterschiede, die sich zwischen dem Verhalten vor und nach der Belichtung zeigten, auf den Einfluß der Belichtung, so ergibt sich folgendes. Bei Zuntz war die Belichtung ohne jeden nachweisbaren Einfluß. Bei Durig stellte sich eine Abnahme der Atemfrequenz, eine Abnahme

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1904. Suppl. S. 417.

des Minutenvolums, aber eine Zunahme der Atemtiefe ein. Die Erscheinungen harmonieren aber doch nicht ganz mit den Befunden der dänischen Forscher, da im Gefolge der Belichtung am 16. August, am 17. August, an dem die Nachwirkung der 6 stündigen Belichtung hätte deutlich sein müssen, die Atemtiefe vermindert anstatt gesteigert war. Die alveoläre CO_2-Spannung hielt sich innerhalb der Fehlergrenzen auch bei Durig konstant.

Tag	Zuntz				Durig				Bemerkungen
	Atemgröße beob.	Frequenz	Atemtiefe bei 37° (feucht)	CO_2-Tension mm	Atemgröße beob.	Frequenz	Atemtiefe bei 37° (feucht)	CO_2-Tension mm	
	5,13	5,9	1045	34,9	6,02	10,7	656	31,8	Mittel für Wien und Berlin
16.VIII.	6,00	6,8	1050	24,6	7,98	15,0	633[1])	—	Olen vor der Belichtung
	6,20	7,0	1015	24,3	7,52	13,5	603	29,1	6 Std. dem Licht ausgesetzt auf dem Corno
17.VIII.	—	—	—	—	5,89	12,0	587	29,0	Olen morgens im Bett. (Nachwirkung).
18.VIII. bis 19.VIII. Marschversuche auf dem Schnee, stark besonnt.									
20.VIII.	6,17	6,7	1097	24,1	6,68	11,0	748	28,5	Olen morgens im Bett. (Nachwirkung).

Am Morgen des 21. August marschierten Z. und D. zur Margheritahütte empor. Sie benutzten ungeheuer große, allzu dunkle Schneebrillen. Das Gesicht, die Ohren und der Nacken waren dick mit Zink-Lanolin-Amylumpaste eingeschmiert. Beide trugen Handschuhe, Z. trug zudem noch einen breitkrempigen schwarzen Hut aus Fischbein. Hatte sich bei ihm also ganz gewiß auf Olen noch keine Wirkung des Lichtes erkennen lassen, so konnte sich auch während des Aufstieges kaum eine nennenswerte Lichtwirkung ausbilden. Nun blieb man durch fünf Tage unentwegt in der düsteren Hütte, deren Glasfenster dauernd geschlossen waren und zudem nicht gegen die Seite der grell belichteten Gletscher gerichtet sind, so daß von einer Wirkung violetter oder ultravioletter Strahlen keine Rede sein konnte. An die in der Hütte ausgeführten Versuchsreihen

[1]) Da die Analyse verloren gegangen war, fand dieser Versuch in unserer seinerzeitigen Publikation keine Berücksichtigung.

schlossen sich die Versuche, bei denen man stundenlang ohne Schutz dem Lichte ausgesetzt im Freien lag oder auf dem obersten Plateau des Gletschers bei zeitweise schier unerträglicher Hitze marschierte. Hierbei bildeten sich Erythem und tief dunkelbraune Pigmentierung des Gesichtes aus. Die in und nach dieser zweiten Aufenthaltsperiode ausgeführten Versuche müßten daher, wenn überhaupt der Lichtwirkung eine mehr als ganz nebensächliche Bedeutung zukäme, einen Einfluß der Besonnung erkennen lassen, und zwar ganz besonders bei Zuntz, bei dem ein solcher Einfluß auf Col d'Olen absolut nicht aufgetreten war.

Die Werte vom ersten Tage nach der Ankunft in der Hütte sind mit Absicht in die Tabelle nicht einbezogen worden. Es muß wohl nicht eigens erwähnt werden, was sich bei der Lektüre der Originalpublikationen ohne weiteres ergibt, daß in den Versuchen ein Einfluß von Muskelarbeit vollkommen ausgeschlossen war, da wir ja in der Ruheperiode die Hütte überhaupt nicht verließen.

Tag	Zuntz				Durig				
	Atemgröße beobachtet	Frequenz	Atemtiefe bei 37° feucht	CO_2-Tension mm	Atemgröße beobachtet	Frequenz	Atemtiefe bei 37° feucht	CO_2-Tension mm	
23.VIII.	7,729	8,7	1092	21,5	8,133	12,0	807	25,8	Vor den Versuchen in der Sonne
25. „	7,100	6,8	1265	22,2	7,673	10,5	863	23,2	
	7,671	7,0	1305	21,7	7,717	11,7	779	26,0	
27. „	7,633	7,0	1355	25,4	7,700	11,3	845	25,4	Nach den Versuchen in der Sonne
28. „	7,646	6,9	1365	26,1	7,983	11,7	836	23,5	
30. „	8,154	7,5	1357	19,7	8,133	12,0	842	23,0	
	8,517	7,8	1360	19,0	8,133	12,3	821	23,6	
31. „	7,615	6,0	1580	20,8	8,017	11,7	854	24,2	
					8,217	11,1	905	21,9	
3. IX.	7,945	6,4	1545	19,9	8,582	11,8	903	22,3	
4. „	7,867	6,8	1427	20,6	8,050	11,5	856	22,6	
	7,50	7,5	1221	21,8	7,84	11,2	816	25,0	Mittel vor der Besonnung
	7,91	6,9	1395	21,6	8,102	11,4	856	23,3	„ nach der Besonnung

Bei Zuntz weisen weder der Mittelwert noch die Einzelbeobachtungen auf einen Einfluß der intensiven Belichtung hin. Während wir zur Zeit der Bestrahlung, wie auf S. 478 gezeigt wurde, unzweifelhafte Veränderungen in der Atmung nachweisen konnten, fehlen alle Zeichen für das Bestehen einer Nachwirkung

oder für eine Veränderung der Atmung zur Zeit der Ausbildung des Erythemes, denn ähnlichen Werten für Ventilation, Atemtiefe und alveoläre CO_2-Tension wie nach den Tagen, an denen wir uns intensiver Bestrahlung ausgesetzt hatten, begegnet man auch an den Tagen, die wir vor den Belichtungsversuchen dauernd in der Hütte verbracht hatten. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei Durig. Nur recht gezwungen ließe sich in beiden Fällen vielleicht eine schwache Verminderung der CO_2-Spannung ableiten, da diese aber im Anschlusse an die ersten Belichtungsversuche nicht zu erkennen war, ist es woh plausibler, daran zu denken, daß andere Wirkungen im Laufe des Aufenthaltes zu dieser Veränderung Anlaß gegeben haben, und zwar zweckdienlich, indem vielleicht das Bestreben des Körpers bestand, allmählich die alveoläre O_2-Tension höher zu rücken, um die Sauerstoffversorgung günstiger zu gestalten; dies könnte z. B. ganz wohl durch eine allmähliche zweckmäßige Anpassung des Atemzentrums an die Reize im Gefolge des Sauerstoffmangels herbeigeführt werden. Ein solches Höherrücken der O_2-Tension müßte natürlich zu einem gleichzeitigen Sinken der CO_2-Tension Anlaß geben.

Vielleicht noch eindeutiger verwertbar für die Entscheidung über die Nachwirkung vorangegangener Besonnung sind unsere weiteren Versuche aus dem Jahre 1906[1]). Sie scheinen gerade darum besonders für die Diskussion geeignet, weil 2 Versuchspersonen in die Beobachtungen eintraten, die vorher durch Wochen sich der Belichtung im Hochgebirge ausgesetzt hatten, während die anderen beiden Versuchspersonen, die eine besonders lichtempfindliche Haut besitzen, direkt aus der Ebene und dem Laboratorium zum Monte-Rosa-Gipfel aufstiegen. Bei ihnen kam es auch im Gefolge der Belichtung zu ausgesprochenem Erythem mit Brennen im Gesicht und an den Händen und nachfolgendem teilweisem Abstoßen der Epidermis. Die Versuche können uns darum tatsächlich über die Nachwirkung von Belichtung Auskunft geben, da wir bei sinkender Sonne von Alagna aufbrachen und in der Nacht in Col d'Olen ankamen, also beim Aufstieg uns jedenfalls geringerer Wirkung

---

[1]) Durig, Kolmer, Rainer, Reichel, Caspari, Denkschr. d. K. Akad. in Wien 86.

violetten und ultravioletten Lichtes aussetzten als in Wien. Von Col d'Olen zum Gipfel marschierten wir wieder mit Handschuhen, dick mit Salbe gedeckt und durch Brillen geschützt. Durch 7 Tage hatten wir uns dauernd in der dunklen Hütte aufgehalten (Märsche wurden nicht ausgeführt), dann folgten die Märsche im Freien, die 11 Tage dauerten und bedingten, daß wir täglich viele Stunden auf dem Gletscher verbringen mußten, wobei wir meist von herrlichstem Wetter begünstigt waren. An diese Versuche schloß sich wieder eine Ruheperiode, in der eine allenfalls bestehende Nachwirkung der Belichtung voll zur Geltung kommen mußte, da aus Hasselbalchs und Lindhards Beobachtungen hervorgeht, daß der Einfluß vorangegangener Belichtung sich noch durch lange Zeit bemerkbar macht. Folgende Tabelle enthält die Mittelwerte, die das Verhalten charakterisieren sollen.

Vorher im Gebirge intensiv belichtete Personen (nachhaltende Bräunung, aber kein Erythem).

Kolmer					Rainer					
Erhaltungsumsatz (O_2-Verbrauch pro Min.)	Minutenvolumen l	Zahl der Atemzüge	Atemtiefe feucht bei 37° ccm	CO_2-Tension mm	Erhaltungsumsatz (O_2-Verbrauch pro Min.)	Minutenvolumen l	Zahl der Atemzüge	Atemtiefe feucht bei 37° ccm	CO_2-Tension mm	
279	10,3	20,5	606	22,4	250	9,6	19,5	534	23,3	1. Periode in der Hütte
256	10,6	19,3	644	22,0	238	10,8	17,0	654	23,8	Schlußperiode (nach den Märschen auf dem Gletscher)

Vor dem Höhenaufenthalt gegen intensive Lichtwirkung geschützte Personen.

Durig					Reichel					
Erhaltungsumsatz (O_2-Verbrauch pro Min.)	Minutenvolumen l	Zahl der Atemzüge	Atemtiefe feucht bei 37° ccm	CO_2-Tension mm	Erhaltungsumsatz (O_2-Verbrauch pro Min.)	Minutenvolumen l	Zahl der Atemzüge	Atemtiefe feucht bei 37° ccm	CO_2-Tension mm	
271	10,0	15,6	771	19,7	310	11,6	19,1	748	20,8	1. Periode in der Hütte (geschützt)
275	9,8	13,8	823	21,0	278	10,8	17,2	716	21,5	Schlußperiode (nach den Märschen auf dem Gletscher)

Die Tabellen lassen keinesfalls eine Gesetzmäßigkeit erkennen, die darauf hindeuten würde, daß die vorher intensiv belichteten Personen, von denen Kolmer besonders unempfindlich gegen Bestrahlung ist, sich anders verhalten hätten als jene, die vor dieser „Verbrennung" vorerst geschützt waren. Es scheint daher nicht nötig, im einzelnen auf die Schwankungen hinzuweisen, da diese ja durch das Zusammenwirken verschiedener Komponenten bedingt sein müssen. Jedenfalls lehrt aber die Betrachtung, daß eine bedeutende Nachwirkung der Belichtung sich keinesfalls bei uns geltend gemacht hat, daß eine solche aber, wenn sie bestand, individuell verschieden gewesen sein muß, ohne daß sie im ganzen Bilde der Höhenwirkung überhaupt als wesentlich zum Ausdruck gekommen wäre.

Auch die Versuche vom Jahre 1901 liefern einiges hier verwertbares Material. Wir wollen daraus nur die in Brienz festgestellten Daten, die geeignet sind, den Einfluß des Sonnenerythems auf die Frequenz zu erläutern, zusammenstellen. Während auf Teneriffa der jugendliche Carrière die stärkste unmittelbare Wirkung des Lichtes zeigte, indem die Frequenz fast auf die Hälfte herunterging, zeigt der ebenso junge Waldenburg eine entgegengesetzte Änderung:

Vor der Lichtwirkung	6,5 Resp. pro Min.		
Nach starkem Abbrennen . . .	8,5 „ „ „		
Loewy zeigt keine nennenswerte Wirkung.			
Vor Belichtung	10 —13,5	Mittel	11,9
Nach intensiver Belichtung	11 —12	„	11,3
Müller anfangs	9,5—10	„	9,9
abgebrannt	9 —11	„	9,5
Caspari anfangs	10,5—13	„	12,6
abgebrannt	13,5—15,5	„	14,5
Kolmer anfangs	12,5—21	„	17,7
nach den Märschen auf dem Rothorn	12,0—15,5	„	13,6

Bei Kolmer besteht also eine Frequenzänderung im Sinne von H. und L., aber gerade bei ihm hätte sie nicht eintreten dürfen, weil er schon vor Beginn unserer Versuche eine Anzahl Hochtouren gemacht hatte und durch dieselben ganz intensiv

gebräunt war. Bei Caspari ist die geringe Änderung ebenso wie bei W. in entgegengesetztem Sinne.

Nun seien noch unsere Versuche, die wir auf Teneriffa ausführten, in bezug auf die Nachwirkung der Belichtung erörtert. Hierher gehört ein Versuch, der in den Mittagsstunden des 30. März angestellt wurde. Durig ging in ausgeschnittenem Leibchen mit bloßen Armen im glühenden Sonnenbrande vom Observatorium über die Bimssteinhänge zum Guajaragipfel hin und zurück. Nach der Rückkehr wurden Respirationsversuche ausgeführt. Am folgenden Tage wurde der Versuch in der Weise wiederholt, daß zur selben Tagesstunde und in gleichen Intervallen und unter sonst analogen Bedingungen ebenfalls in Körperruhe im Observatorium die Atmung untersucht wurde.

	Versuch unmittelbar nach der Belichtung. (Die beiden ersten Versuche zeigen die Nachwirkung der Muskelarbeit.)					Versuch am folgenden Tage nach Ausbildung des Erythems				Früh im Bett gefundene Werte	
	1^{15}	12^{27}	12^{39}	1^{25}	1^{45}	11^{50}	12^{7}	1^{11}	1^{37}	vor dem Belichtungsversuch	nach d. Belichtungsversuch
Minutenvolumen	11,4	8,1	7,1	6,7	7,0	7,7	7,9	7,5	7,2	5,8	6,5
Zahl der Atemzüge	14	14	13,4	10,4	11	12,4	11,8	13,0	13,0	11,2	11,5
Atemtiefe . . .	926	656	604	732	720	700	760	657	624	630	687
alv. CO_2-Tension	25,1	27,7	26,3	26,1	26,5	24,6	22,6	25,3	23,9	29,9	27,1

In bezug auf das Minutenvolumen erkennt man, daß am Tage nach dem Besonnungsversuch unter sonst gleichen Bedingungen die Ventilation größer war als im unmittelbaren Anschluß an die Belichtung, und außerdem zeigt sich, daß auch der morgens, im nüchternen Zustande gefundene Wert für die Ventilation in vollkommener Körperruhe größer ist als vor der Ausführung der Belichtung; Atemfrequenz und Atemtiefe tragen beide in geringem Maße dazu bei, entsprechend ist die alveolare Kohlensäurespannung im Gefolge der Belichtung gesunken. Obwohl in dem Versuche in den Cañadas Gesicht und Hände der Versuchsperson schon beim Anstieg zum Observatorium kräftiger Besonnung ausgesetzt waren (wir waren vom Morgen bis in die Nachmittagsstunden unterwegs gewesen), hat also die neuerliche Besonnung beim Ausflug auf den Guajara (2600 m) besonders die alveolare CO_2-Tension in der Art beeinflußt, wie es Hasselbalch und Lindhard als Folge der Belichtung be-

obachteten und wie wir es auch ab und zu in unseren früher erwähnten eigenen Beobachtungen erkennen konnten.

Die Besonnung des unbekleideten Körpers, der ja sonst nicht der Lichtwirkung ausgesetzt war, hätte ganz besonders intensive Nachwirkungen erwarten lassen. Leider können wir in dieser Hinsicht nur einen Versuch — jenen an Durig — verwerten. Allerdings war gerade in diesem Falle die Wirkung der Besonnung eine besonders intensive gewesen (s. o. S. 473).

Minuten-volumen	Zahl der Atemzüge	Atemtiefe	CO_2-Tension	
6,0	11,1	639	29,1	Mittel vor der Besonnung
7,2	12,1	719	23,5	1 Tag nach der Besonnung
6,8	9,7	839	24,8	3 Tage nach der Besonnung

Es war also offenkundig eine Wirkung da, die zu einer Herabsetzung der alveolaren Kohlensäuretension infolge Steigerung der Ventilation und Vertiefung der Atmung führte.

Überblicken wir die in unseren neuen und älteren Versuchen beobachteten Nachwirkungen nach vorangegangener Belichtung, so erkennen wir als ein häufiges, allerdings nicht stets ausgesprochenes Symptom eine Herabsetzung der alveolaren Kohlensäurespannung um einige Millimeter, wie dies Hasselbalch und Lindhard bereits angegeben haben. Die niedrigsten Werte für alveolare Kohlensäurespannung beobachteten wir jedoch während der Belichtung selbst. Steigerung der Ventilation und Steigerung der Atemtiefe gelangten ebenso wie während der Belichtung auch in der Nachwirkung vorangegangener Belichtung zur Beobachtung, doch scheinen auch diesbezüglich individuelle Unterschiede zu bestehen, die zum Teil mit der Empfindlichkeit der Haut des Einzelnen für Lichtreize zusammenhängen, zum Teil bedingt sein können durch Verschiedenheiten der Lichtintensität oder des Schutzes, den die Haut durch den Bart, die Pigmentierung u. a. m. gegenüber dem Eindringen wirksamer Strahlen besitzt.

Die starken Ausschläge bei dem 19 jährigen Carrière, das Fehlen einer Reaktion bei dem 62 Jahre alten Zuntz, lassen auch an einen Einfluß des Lebensalters auf die Emp-

findlichkeit gegen den Lichtreiz denken (vgl. übrigens S. 489 das Verhalten des 22jährigen Waldenburg).

Die Frage, auf welchem Wege die fast ausschließlich in der Atemmechanik zur Geltung gelangende Wirkung bei und nach Belichtung zu erklären ist, möchten wir noch als unentschieden ansehen. Wissen wir doch z. B. nicht, ob in der belichteten Haut unter der chemischen Wirkung der Strahlen Stoffe entstehen, die, in den Kreislauf gebracht, das Atemzentrum direkt beeinflussen, oder indirekt auf dem Wege der Reizung von peripheren Nervenendigungen reflektorisch dauernde Erregungen dem Atemzentrum zuleiten und auf diese Weise die Atemmechanik verändern. Wenn wir auch hervorheben möchten, daß entgegen den Annahmen Lindhards[1]) von unserer Seite schon seit langem und wiederholt darauf hingewiesen wurde, daß die Erregbarkeit des Atemzentrums keine konstante, sondern speziell im Höhenklima eine wechselnde ist[2]), so muß man doch beim Ansprechen des Atemzentrums auf den Reiz von CO_2-Gemischen daran denken, daß die Erregung des Atemzentrums durch eine Summe von Komponenten geregelt wird. Fügt man zu den Reizen, die das Atemzentrum regulär treffen, neue hinzu — seien es nun psychische, thermische oder chemische, so wird die Summe der Reize, die nötig ist, um eine gewisse Atemgröße zu erzielen, früher erreicht sein, als wenn wir künstlich (z. B. durch Apnoe) Reize weggeschafft haben. Superponieren wir daher den Reizen, welche die normal sich bildenden Stoffwechselprodukte im Blute auf das Atemzentrum ausüben, die Reizwirkung von unvollständig oxydierten Stoffen, wie sie bei vermindertem Sauerstoffangebot im Höhenklima entstehen, oder die Reizung sensibler Nervenendigungen in der Haut (bei der Besonnung) oder akustische Reize, wie beim Hören eines Musikstückes, so kann als Folge das Ansprechen des Atemzentrums auf weitere Reize, z. B. auf zugeführte CO_2, verändert sein, ohne daß deswegen die Erregbarkeit des Zentrums geändert zu sein braucht, ja man kann wohl auf diesem Wege bei herabgesetzter Erregbarkeit des Zentrums unter Um-

[1]) Skand. Arch. 25, 361 und 362.

[2]) vgl. v. Schrötter, Der Sauerstoff in der Prophylaxe und Therapie der Luftdruckerkrankungen, Berlin 1906, S. 106, ferner Höhenklima u. Bergwanderungen von Zuntz, Loewy, Müller, Caspari u. a. S. 332ff.

ständen eine scheinbare Steigerung der Erregbarkeit beobachten. Bekanntermaßen sind diese Vorgänge ja von entscheidender Wichtigkeit für die Erzeugung der Apnoe vor und nach Vagotomie, sowie für die Erzeugung veränderter Ventilation durch Kohlensäure bei bestehender thermischer Polypnoe.

Ehe wir die so weitgehende Herabsetzung der Erregbarkeit des Zentrums durch Sauerstoffatmung, die H. und L. aus ihren Versuchen ableiten, als gesichert ansehen, müßten die Bedenken beseitigt sein, die sich gegen die von diesen Autoren geübte Methode der Bestimmung der alveolaren CO_2-Spannung aus ihren eigenen Versuchen ergeben. Sie teilen S. 392 Versuchsreihen mit, in denen nach Beigabe von CO_2 zur Inspirationsluft, also doch offenbar unter dem Anwachsen des CO_2-Reizes das Minutenvolum z. B. von 7,1 l auf 26,3 l wächst, während die alveolare CO_2-Tension von 33,4 auf 28,0 mm sinkt. Es liegen übrigens auch in der älteren Literatur Tatsachen vor, die entschieden dagegen sprechen, daß im Tieflande die Erregbarkeit des Atemzentrums bei erhöhtem Sauerstoffdruck sinke.

Panum[1]) fand beim Aufenthalt in komprimierter Luft, d. h. bei erhöhter Sauerstofftension das Atemvolumen ein wenig vermindert, aber bei vertiefter etwas weniger frequenter Atmung. Die CO_2-Ausscheidung war unverändert gewesen, es muß also auch die alveolare CO_2-Tension nahezu unverändert geblieben sein. Wäre die Erregbarkeit herabgesetzt worden, so hätte das Atemvolumen erheblich sinken müssen. Noch beweisender sind die Versuche Loewys[2]), bei denen die Kompression bis auf fast 2 Atmosphären gesteigert wurde. Hier haben wir bei Atmosphärendruck im Mittel vieler Versuche eine Ventilation von 6144 ccm, bei fast verdoppeltem Druck eine solche von 6196 ccm. Die CO_2-Ausscheidung ist im ersten Fall = 176 ccm, im zweiten = 172 ccm. Zahl und Tiefe der Atemzüge sind fast unverändert. Es war also bei doppelter Dichte des Sauerstoffs dieselbe alveolare Tension des CO_2 nötig, um die gleiche Atemgröße auszulösen. Zu demselben Resultat führen die freilich weniger zahlreichen und weniger exakten Versuche mit Einatmung sauerstoffreicher Luft (Tab. XXIII und XXIV, S. 142 und 144).

---

[1]) Panum, Arch. f. d. ges. Physiol. 1, 142.

[2]) Loewy, Unters. über Respiration und Zirkulation. Berlin 1895, S. 124 ff.

Die Frage der Regulierung der Atmung im Hochgebirge ist also noch keineswegs geklärt. In bezug auf dieselbe scheinen uns die Tatsachen, die in nachstehender Tabelle zusammengestellt sind, nicht ohne Belang zu sein. Sie gibt die pro Kubikzentimeter Sauerstoffbedarf geatmeten Kubikzentimeter Luft[1]) (reduziert auf 0° und 760 mm).

	Zuntz	Loewy	Müller	Caspari	Durig	Kolmer	Reichel
Berlin u. Wien	**19,5** *15,8*	**19,6** *17,1*	**21,6** *16,7*	**23,2** *16,4*	**27,4** *19,5*	**22,5** *18,4*	**34,4** *17,6*
Brienz	**17,9** *15,3*	**19,5** *16,1*	**18,4** *16,1*	**18,4** *15,6*	—	**17,7** *17,3*	—
Zermatt	**17,9**	—	—	—	—	—	—
Cañadas	**19,7**	—	—	—	**20,3**	—	—
Rothorn	**16,0** *17,4*	**17,8** *16,3*	**18,0** *15,3*	**18,0** *15,9*	—	**17,6** *15,0*	—
Col d'Olen	**17,4** *17,7*	—	**16,6** *16,4*	**16,6**	—	—	—
Alta Vista	**20,3**	—	—	—	**20,4**	—	—
Betempshütte	**17,3**	—	—	—	—	—	—
Monte Rosa	**16,6** *17,7*	—	—	*17,0*	**20,4** *17,1*	**18,3** *16,3*	**18,3** *16,3*

Die fettgedruckten Ziffern zeigen die im Ruheversuch gefundenen Werte; die kursiv gesetzten Ziffern die gefundenen Werte im Arbeitsversuch.

Die Tabelle zeigt, in Übereinstimmung mit den Angaben auf S. 452, daß von allen Versuchspersonen in der Ebene (Wien, Berlin) bei Körperruhe überventiliert wurde, bei der Arbeit schränkt sich das reduzierte Atemvolum bei allen in der Ebene ungefähr auf jenen Wert ein, der weiterhin in allen Höhenstationen bei Ruhe und Arbeit wiederkehrt, ungeachtet des oft 10 mal so hohen Sauerstoffbedarfes und 10 mal so großer Ventilation bei der Arbeit gegenüber der Ruhe, und ungeachtet des Absinkens des Luftdruckes bis nahe an eine halbe Atmosphäre. Wegen des niederen Teildruckes der CO_2 in den Alveolen bei dem Aufenthalt in Höhenstationen muß aber die CO_2-Spannung im Blute und im Atemzentrum um so niedriger sein, je höher die Station ist, in der beobachtet wird. Es müßte sich also, wenn die Kohlensäure auch im Höhenklima den ausschlaggebenden Reiz für die Ventilation vorstellen würde, die pro Kubikzentimeter O_2-Bedarf geatmete Gasmenge um so mehr vermindern, je höher man emporsteigt. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die überraschende Konstanz in der Beziehung zwischen Sauerstoffbedarf und dem Sauerstoffangebot, welche

[1]) Siehe auch Durig, Wiener Denkschriften der K. Akad. 86, 437.

sich der Organismus durch Regulierung der Ventilation trotz außerordentlich differenter Grundbedingungen schafft, weist auf einen nahen Zusammenhang zwischen Oxydation und Ventilation hin.

Diesen Zusammenhang können wir uns so vorstellen, daß bei Arbeit einerseits, bei mäßiger Luftverdünnung andererseits neben der CO_2 auch Stoffe als Atemreize wirken, deren Erzeugung dem Sauerstoffbedarf proportional erfolgt und die daher die Atembewegungen diesem Bedarf entsprechend regeln.

Bei der über den anderen Werten liegenden Ventilation von Zuntz auf Teneriffa (dasselbe war auch während der Seefahrt der Fall) muß wohl die Wirkung besonderer Reize angenommen werden, die zur Vermehrung der Ventilation Anlaß gegeben haben, und es ist naheliegend, die Lichtwirkung hierfür als wahrscheinlichsten Faktor ins Auge zu fassen.

Ergebnisse: Die Versuche über den Einfluß der Belichtung haben ergeben, daß sowohl während wie nach einer intensiven Belichtung Veränderungen in der Atemmechanik auftreten können, die jedoch individuell und nach dem Ausmaße der Belichtung verschieden waren, ohne daß es möglich gewesen wäre, eine bestimmte Gesetzmäßigkeit zu erkennen. Die Höhe des Erhaltungsumsatzes wurde durch die Belichtung im allgemeinen nicht nachweislich verändert. Jene Erscheinungen, die noch am eindeutigsten als Folge und Begleiterscheinung intensiver direkter Einwirkung des Lichtklimas anzusprechen sind, waren eine Herabsetzung der alveolaren Kohlensäurespannung und bei manchen Personen eine Steigerung der Ventilation und Pulsfrequenz. Ein wesentlicher Einfluß dürfte der Wirkung der Belichtung bei dem Zustandekommen der bisher im Höhenklima im Respirationsversuche beobachteten Erscheinungen nicht zuzuschreiben sein. Auch in den neuen Versuchen wies das im Höhenklima geatmete reduzierte Gasvolumen, bezogen auf die Einheit des Sauerstoffverbrauches, ganz ähnliche Werte auf wie in den früheren Versuchen bei Arbeit in der Ebene, sowie bei Ruhe und Arbeit in Höhenstationen beliebiger Meereshöhe.

Über das Flockungsoptimum von Kolloidgemischen.

Von

Leonor Michaelis und Heinrich Davidsohn.

(Aus dem biologischen Laboratorium des städtischen Krankenhauses am Urban, Berlin.)

(Eingegangen am 11. Februar 1912.)

Die bisher aus unserem Laboratorium hervorgegangenen Arbeiten über das Fällungsoptimum von Kolloiden erstrecken sich auf die Erforschung reiner Kolloidlösungen, rein wenigstens in dem Sinne, daß die neben dem fraglichen Kolloid eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen ohne Belang für den Ausfall des Resultats waren. So können wir beispielsweise unsere Versuche mit Serumalbumin in dieser Beziehung als absolut gesichert betrachten; denn die erhaltenen Resultate sind ganz unabhängig davon, ob wir das Serumalbumin so sorgfältig wie möglich von allen anhaftenden Verunreinigungen befreiten oder ob wir es in relativ ungereinigtem Zustande benutzten. Damit ist aber keineswegs behauptet, daß Verunreinigungen, die bei der Darstellung der Kolloidlösungen zuweilen unvermeidbar sind, auf jeden Fall gleichgültig sind, und besonders darüber ist noch nichts ausgesagt, wie zwei nebeneinander in Lösung befindliche Kolloide ihre Fällungseigenschaften beeinflussen. Vielmehr gilt seit langem die Regel, daß zwei entgegengesetzt geladene Kolloide sich ausflocken können; wir haben hier also ein Beispiel dafür, daß unter Umständen bei dem Mischen zweier Kolloide eine Fällung entstehen kann, deren Fällungsoptimum sicher verschieden ist von dem der isolierten Komponenten.

Nachdem wir nun genügend Beispiele für das Fällungsoptimum von im obigen Sinne reinen Kolloiden beigebracht haben, wenden wir uns im folgenden der Aufgabe zu, die Eigenschaften von Kolloidgemischen systematisch zu untersuchen. Mit bewußter Absicht nach dieser Richtung angestellte Ver-

suche enthält bereits die Arbeit von Pekelharing und Ringer[1]), die wenn auch nur in provisorischer Weise in bezug auf das Fällungsoptimum, so doch eingehender in bezug auf das isoelektrische Verhalten eine gegenseitige Beeinflussung zweier Kolloide feststellten. Trotz der methodischen Einwendungen, die wir gegen diese Arbeit gemacht haben[2]), erkennen wir ihre Ergebnisse rein qualitativ an, weil ein Vermeiden der von uns genannten methodischen Fehler das Resultat wohl nur in quantitativer Weise beeinflussen dürfte. Wir haben das von Pekelharing und Ringer studierte Pepsin-Eiweiß-gemisch vorläufig nicht näher verfolgt, weil wir hofften, an günstigeren Objekten einen viel besseren Einblick in diese schwierigen Verhältnisse gewinnen zu können. Ein anderes Kolloidgemisch ist inzwischen in unserem Laboratorium von Feinschmidt[3]) untersucht worden. Es hat sich hierbei gezeigt, daß das Fällungsoptimum des Lecithins durch Eiweißbeimengungen stark beeinflußt wird, indem es einerseits nach der weniger sauren Seite zu verschoben wird, und daß andererseits das scharfe Flockungsoptimum des Lecithins in eine breite Flockungszone umgewandelt wird.

Unser Plan ging nun dahin, das Gemisch je zweier Kolloide zu untersuchen, deren isoelektrische Punkte möglichst weit auseinanderliegen. Als erstes sehr lehrreiches Beispiel fanden wir das Paar Nucleinsäure-Serumalbumin.

I. Nucleinsäure — Serumalbumin.

Vom Serumalbumin wissen wir schon, daß es in genuinem Zustande nicht ausflockt und seinen isoelektrischen Punkt bei $2 \cdot 10^{-5}$ hat[4]). Von der Nucleinsäure ist uns bekannt, daß es bei stark saurer Reaktion ausfällt und erst bei extrem saurer Reaktion wieder in Lösung geht. Eine ganz genaue Bestimmung ihres Fällungsoptimums ist äußerst schwierig. Auf jeden Fall geht z. B. aus Tabelle I hervor, daß die für die Fällung der Nucleinsäure optimale Reaktion etwa $2 \cdot 10^{-1}$ ist;

[1]) Pekelharing u. Ringer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 75, 228, 1912.

[2]) L. Michaelis und H. Davidsohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 76, 385, 1912.

[3]) Feinschmidt, diese Zeitschr. 38, 244, 1912.

[4]) A. Michaelis u. H. Davidsohn, diese Zeitschr. 33, 456, 1911.

also von der des Albumins weit entfernt ist. Es sei uns gestattet, über die experimentellen Schwierigkeiten bei der Bestimmung des Fällungsoptimums der Nucleinsäure an dieser Stelle nur kurz hingewiesen zu haben, weil wir vorderhand nicht zu entscheiden wagen, wie weit das Verschwinden der Nucleinsäureflockung bei stark saurer Reaktion (vgl. Röhrchen 9, Tab. I) etwa durch hydrolytische Spaltung beeinflußt wird. Das erhaltene Resultat deckt sich jedenfalls mit der Erwartung, daß die Nucleinsäure einen ganz überwiegenden Säurecharakter hat und erst bei extrem saurer Reaktion leicht basische Eigenschaften anzunehmen scheint.

Was beim Vermischen von Nucleinsäure und genuinem Albumin entsteht, ist schon seit langem bekannt; es fällt eine Verbindung von Nucleinsäure und Albumin aus, von der man mit einigem Recht annehmen kann, daß sie den natürlichen Nucleoalbuminen analog ist. Weiterhin ist uns schon geläufig, daß diese Fällung in alkalischer Lösung nicht eintritt. Hieraus kann man bereits vermuten, daß diese Verbindung bei irgend einer wahrscheinlich leicht sauren Reaktion ein Fällungsoptimum haben wird, das sicher von dem der reinen Nucleinsäure verschieden ist. Dagegen können wir nichts darüber vermuten, ob dieses Fällungsoptimum etwas Konstantes darstellt und ob es von dem Mengenverhältnis beider Komponenten sowie von anderen Umständen abhängig ist. Die in unseren Versuchen verwendete Nucleinsäure war durchweg die käufliche, aus Hefe dargestellte, von der Firma Merck (Darmstadt). Wir benutzten sie gelöst in $^{n}/_{10}$-Natriumacetat. Das Serumalbumin war wie üblich durch Halbsättigung von Rinderblut mit Ammonsulfat und folgende 14tägige Dialyse des Filtrats gewonnen.

Die drei in der Tabelle I wiedergegebenen Versuche belehren uns zunächst grob orientierend über die große Differenz zwischen der optimalen Fällungsreaktion der reinen Nucleinsäure und der des Nucleinsäure-Albumingemisches. Ob die geringe Trübung des letzten Röhrchens von Versuch 2 und 3 dahin gedeutet werden muß, daß eine Spaltung der Verbindung durch die hochkonzentrierte Säure aufgetreten ist, oder ob sie lediglich auf einen überschüssigen, durch das Albumin nicht mit Beschlag belegten Teil der Nucleinsäure zurückzuführen ist, wagen wir nicht zu entscheiden.

Tabelle I.

Versuch Nr.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	Bemerkungen
1	1‰ Nucleinsäure in n/10-Natriumacetat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
	Destill. Wasser	4,4	4,3	4,1	3,7	2,9	1,3	3,86	3,27	1,94	
	n/10-Salzsäure	0,1	0,2	0,4	0,8	1,6	3,2	—	—	—	
	n/1-Salzsäure	—	—	—	—	—	—	0,64	1,28	2,56	
	Sofortige Ablesung nach dem Umschütteln ergibt	0	0	0	0	+?	+[1])	++	+++	+	
2	Sofortige Ablesung nach dem Umschütteln	0	+?	+++ [H˙] gemessen $= 5{,}5 \cdot 10^{-6}$	+	+?	0	0	0	+?	Zusammensetzung wie Versuch 1, aber zu allen Röhrchen Zusatz von 1 ccm unverdünnten genuinen Rinderserumalbumins vor dem Säurezusatz statt der gleichen Menge destillierten Wassers
3	Sofortige Ablesung	0	0	+++	+	0	0	0	0	+?	Zusammensetzung wie Versuch 1, aber mit Zusatz von 1,5 ccm Serumalbumin bei gleichem Gesamtvolumen
	Nach 24 Std.	+	××[2])	++	+	+	+	+	+	+	

In Tabelle II haben wir einige unserer Versuche wiedergegeben, die die gegenseitige Beeinflussung dieser Kolloide auf ihr Fällungsoptimum bei wechselnden Mengen der Komponenten illustrieren. In diesen Versuchen wird die [H˙] durch steigende Mengen von Essigsäure bei konstantem Gehalt an Natriumacetat reguliert. Das Fällungsoptimum ist in jeder Reihe durch fetten Druck der Kreuzchen noch besonders hervorgehoben.

Die Resultate dieser Versuche können wir folgendermaßen zusammenfassen: Ein Gemisch von Nucleinsäure und genuinem Albumin gibt einen Niederschlag, der viel massiger ist als der der reinen Nucleinsäure. Das Fällungsoptimum liegt bei sehr erheblich niedrigerer [H˙] als das der reinen Nucleinsäure, aber bei

[1]) Das Zeichen + bedeutet stets Trübung; die Zahl der Zeichen gibt den Grad der Trübung an.

[2]) Das Zeichen × bedeutet Flockung, die Zahl der Zeichen gibt ihren Grad an.

Tabelle II.

Versuch Nr.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	Bemerkungen
4	4 ‰ Nucleinsäure in n/10-Natriumacetat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
	dest. Wasser	2,4	2,2	2,1	1,7	0,9	2,18	1,86	1,22	—	
	Serumalbumin	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
	Essigsäure n/10	0,1	0,2	0,4	0,8	1,6	—	—	—	—	
	Essigsäure n/1	—	—	—	—	—	0,32	0,64	1,28	2,56	
	Sofortige Ablesung	0	+?	+	+	+	+?	0	0	0	
	Nach 10 Min.	0	+?	+	++	+++	+	0	0	0	
	„ 24 „	0	+	++	××	××	×	++	+	+	
5	Sofort	0	+++	×	××	×××	××	×	++	+	Dieselbe Zusammensetzung wie bei Versuch 4, aber Albumin 2fach verdünnt
		Elektrometrische Messung von Röhrchen 5 ergibt $[H^{\cdot}] = 9{,}5 \cdot 10^{-5}$									
6	Sofort	0	0	+	×	××	××	×	+	+	Albumin 4fach verdünnt
	Nach 5 Min.	0	0	+	××	×××	×××	××	+	+	
7	Sofort	0	0	+	++	×××	××	××	××	×	Albumin 6fach verdünnt
	Nach 3 Min.	0	0	+	×	×××	×××	×××	×××	××	
	„ 20 „	0	0	×	×××	××××	××××	××××	××××	××	
8	Sofort	0	0	++	+++	+++	+	0	0	0	Wie Versuch 5, aber Nucleinsäure 2‰
	Nach 5 Min.	0	0	++	×	×	+	0	0	0	
	„ 10 „	0	0	×	××	××	++	+	0	0	
		Messung des Optimums ergibt mit Interpolation $[H^{\cdot}] = 6{,}2 \cdot 10^{-5}$									
9	Sofort	+	+	+	+	++	++	+	+	+	Nucleinsäure 1‰, Albumin unverdünnt
		Optimum $[H^{\cdot}] = 9{,}0 \cdot 10^{-5}$									
10	Sofort	0	0	0	+	++	++	0	0	0	Nucleinsäure 1‰, Albumin 2fach verdünnt
		Optimum $[H^{\cdot}] = 6{,}5 \cdot 10^{-5}$									
11	Sofort	0	0	0	++	+++	++	+	0	0	Nucleinsäure 1‰, Albumin 4fach verdünnt
	Nach 15 Min.	0	0	0	×	××	++	+	0	0	
		Optimum $[H^{\cdot}] = 7{,}3 \cdot 10^{-5}$									
12	Sofort	0	0	+	++	++	++	+	+	0	Nucleinsäure 1‰, Albumin 6fach verdünnt
	Nach 12 Min.	0	0	+	×	×	×	++	+	+	
	„ 30 „	0	0	+	××	×××	××	++	+	+	
		Optimum $[H^{\cdot}] = 5{,}9 \cdot 10^{-5}$									
13	Sofort	0	0	0	++	++	++	++	++	++	Nucleinsäure 1‰, Albumin 10fach verdünnt
	Nach 20 Min.	0	0	0	++	×	××	×××	××	++	
		Optimum $[H^{\cdot}] = 2{,}6 \cdot 10^{-4}$									
14	Sofort	0	0	0	+	+	+	+	++	++	Nucleinsäure 1‰, Albumin 14fach verdünnt
	Nach 10 Min.	0	0	0	+	+	×	×	××	××[1])	
		Optimum $[H^{\cdot}] = 5{,}1 \cdot 10^{-4}$									

[1]) Zwei weitere Röhrchen rechts von den protokollierten zeigen, daß das Optimum in Röhrchen 8 und 9 wirklich erreicht ist.

höherer [H˙] als der isoelektrische Punkt des genuinen Albumins. Innerhalb gewisser Variationen der Albuminmenge bei konstantem Nucleinsäuregehalt ist das Fällungsoptimum ziemlich scharf erkennbar ($= 6$ bis $9 \cdot 10^{-5}$), konstant und unabhängig von der Albuminmenge. Geht man mit der Albuminmenge immer weiter herunter, so beachtet man folgendes: Erstens verschiebt sich das Optimum nach der sauren Seite hin, und zwar um so mehr, je weniger Albumin zugesetzt ist, zweitens verliert das Optimum an Schärfe, drittens bieten solche (nicht mehr in die Tabelle aufgenommenen) Reihen mit sehr niedrigem Albumingehalt eigenartige Erscheinungen dar, die uns früher schon begegnet sind, ohne daß wir sie deuten konnten. Während sonst dasjenige Röhrchen, in dem zu Beginn des Versuchs die stärkste Trübung ist, einige Zeit nachher die erste und späterhin die vollständigste Flockung zeigt, tritt hier eine Inkongruenz zwischen anfänglicher Trübung und späterer Flockung ein. Zu Beginn des Versuchs zeigt sich die stärkste Trübung in den sauersten Röhrchen, nach einiger Zeit aber flocken viel weniger saure Röhrchen energisch aus, während die anfänglich trübsten oft dauernd in Suspension bleiben. Die Bedeutung dieses paradoxen Befundes können wir nunmehr leicht geben. Wir haben in der Lösung, wenn wir mit sehr geringen Albuminmengen arbeiten, nebeneinander die Nucleinsäure-Albuminverbindung und einen Überschuß von freier Nucleinsäure. Nun besteht die Wirkung einer höheren, aber noch nicht für die Flockung der reinen Nucleinsäure optimalen Acidität in der Bildung einer starken, aber nicht zusammenflockenden Trübung. In unseren Reihen erkennen wir also neben dem Flockungsoptimum der in geringen Mengen vorhandenen Nucleinsäure-Albuminverbindung die Trübungen der reinen Nucleinsäure. Außerdem ist aber eine gewisse Einwirkung der überschüssigen Nucleinsäure auf ihre Albuminverbindung und umgekehrt bemerkbar: denn einmal wird das Flockungsoptimum der Verbindung weiter nach der sauren Seite zu verschoben, zweitens beginnen die Nucleinsäuretrübungen schon bei weniger saurer Reaktion als in den Reihen, die nur reine Nucleinsäure enthalten.

Das Fällungsoptimum der Nucleinsäure-Albuminverbindung liegt aber jedenfalls irgendwo zwischen dem isoelektrischen Punkt des Albumins und dem der Nucleinsäure. Die Deutung

33*

dieser Regel ist so einfach, daß sie wohl nicht auf Widerspruch stoßen wird: Die Affinität zwischen Albumin und Nucleinsäure manifestiert sich nur unter der Voraussetzung, daß diese beiden Stoffe entgegengesetzte elektrische Ladung tragen. Diese Voraussetzung ist erfüllt, wenn die $[H^{\cdot}]$ der Lösung größer als der isoelektrische Punkt des Albumins und kleiner als der der Nucleinsäure ist. Dann hat das Albumin positive, die Nucleinsäure negative Ladung, und es ist die Möglichkeit für die Entstehung einer Verbindung zwischen der als Säure funktionierenden Nucleinsäure und dem als Base funktionierenden Albumin gegeben. Warum diese Verbindung überhaupt unlöslich ist, oder mit anderen Worten, warum diese Verbindung überhaupt ausfällt, ist damit natürlich nicht erklärt. Aber vorausgesetzt, daß diese Verbindung unlöslich ist, wird durch diese Vorstellung aufgeklärt, warum das Fällungsoptimum der Verbindung zwischen dem isoelektrischen Punkt des Albumins und der Nucleinsäure liegen muß.

II. Nucleinsäure — denaturiertes Albumin.

Der Unterschied der Mischung von Nucleinsäure mit denaturiertem Albumin gegen die vorige besteht darin, daß beide Komponenten dieses Gemisches ein eigenes Flockungsoptimum besitzen, und zwar haben wir für denaturiertes Albumin das Optimum bei $4 \cdot 10^{-6}$ angegeben, während Nucleinsäure etwa bei $2 \cdot 10^{-1}$ optimal flockt.

Die Stammlösung von denaturiertem Albumin haben wir so hergestellt, daß wir das 14 Tage dialysierte Rinderserumalbumin mit 2 Teilen Wasser verdünnten und dann kräftig aufkochten. Im übrigen war die Zusammensetzung dieser Reihen ganz identisch denen der Tabelle II. Wir verzichten deshalb darauf, sie hier ausführlich wiederzugeben und bringen nur kurz die Resultate.

Bei einem Zusatz von 1 ccm unverdünnter Stammlösung des denaturierten Albumins trat ein deutliches Flockungsoptimum bei $[H^{\cdot}] = 1{,}6 \cdot 10^{-4}$ auf, das auch bei Zusatz von $^{4}/_{3}$ und 2fach verdünntem Albumin zu erkennen war. Ging man mit dem Albumin auf eine 3fache Verdünnung herunter, so verschob sich das Flockungsoptimum nach der sauren Seite.

Auch hier erkennen wir also, daß das Flockungsoptimum des Gemisches ganz anders ist wie das der beiden Komponenten allein, und daß es stets zwischen denen der Komponenten liegt. Ein wirklich scharfes Optimum ist hier aber an ein ziemlich genau bestimmtes Mengenverhältnis der Komponenten geknüpft. Bei anderen Mengenverhältnissen treten neben einer Verschiebung des Optimums Verbreiterungen der Fällungszone und Inkongruenz zwischen maximaler Trübung und maximaler Flockung auf, die ein näheres Eindringen in diese Verhältnisse untunlich erscheinen lassen. Die Ursache für dieses Verhalten liegt offenbar darin, daß sich jede von beiden Komponenten schon bei geringem Überschuß infolge ihrer eigenen flockenden Eigenschaften störend bemerkbar macht.

III. Nucleinsäure — Casein.

Bei dem Gemisch von Nucleinsäure und Casein ist wieder der Umstand gegeben, daß beide Komponenten ein eigenes Fällungsoptimum besitzen; auch das Resultat ist ungefähr entsprechend. Ein derartiges Gemisch besitzt stets ein bestimmtes Fällungsoptimum, das zwischen den Optima der Komponenten liegt, aber mit dem Wechsel des Mengenverhältnisses der Komponenten schwankt, und zwar in dem Sinne, daß ein Überschuß der Nucleinsäure das Optimum nach des sauren, ein Überschuß an Casein nach der weniger sauren Seite hinzieht.

Die Zusammensetzung der Reihen entsprach wieder denen der Tabelle II, nur wurden sie um ein Röhrchen nach rechts verlängert. Das Casein wurde als Lösung in $^{n}/_{10}$-Natriumacetat verwendet, die Stammlösung enthielt 5‰ Casein. Das Optimum wurde wie gewöhnlich fast stets elektrometrisch bezüglich der $[H^{\cdot}]$ gemessen. Nach unseren Messungen schwankte das Flockungsoptimum zwischen $9 \cdot 10^{-5}$ und $3 \cdot 10^{-3}$, während bekanntlich das Optimum für Casein bei $2 \cdot 10^{-5}$ liegt[1]).

IV. Casein — genuines Albumin.

Das Flockungsoptimum des Caseins wird durch Zusatz von genuinem Albumin nicht merklich beeinflußt; der einzig erkenn-

[1]) P. Rona und L. Michaelis, diese Zeitschr. 28, 193, 1910; vgl. S. 197.

bare Unterschied ist der, daß die Caseintrübung sich langsamer und weniger energisch zusammenballt, was zweifellos eine rein mechanische Wirkung des Albumins ist.

V. Casein — denaturiertes Albumin.

Wenn man Casein und denaturiertes Albumin mischt und verschiedenen [H˙] aussetzt, so ist eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Flockungspunkte gleichfalls nicht bemerkbar, da beide Optima nebeneinander auftreten. Um zu dieser Erkenntnis zu kommen, bedarf es jedoch der Berücksichtigung der Eigenschaften jedes der beiden Komponenten.

Diese beiden Stoffe verhalten sich nämlich an sich etwas verschieden. Das Casein hat in stark verdünnten Lösungen die Eigenschaft, daß es schon wenig oberhalb und unterhalb der isoelektrischen [H˙] ganz klare Lösungen gibt und daß die Zone, in der überhaupt deutliche Trübungen auftreten, nicht weit zu beiden Seiten des isoelektrischen Punktes ausgedehnt ist. Im isoelektrischen Punkt selbst tritt diese Trübung sofort nach dem Vermischen des Caseins mit dem Säuregemisch auf und führt schnell zu energischer Flockenbildung. Das denaturierte Albumin dagegen zeigt in weiter Ausdehnung oberhalb und unterhalb des isoelektrischen Punktes stark opalescente Lösungen, die Zone um den isoelektrischen Punkt markiert sich unmittelbar nach dem Vermischen des Albumins mit der Säuremischung wenn überhaupt nur durch eine leichte Verdichtung der Trübung, und erst nach langem Warten prägt sich der isoelektrische Punkt deutlich, aber langsam durch Bildung von Flöckchen aus. Hieraus kann man schon von vornherein vermuten, wie sich ein Gemisch von Casein und denaturiertem Albumin nach dem Zusatz der Säurelösung verhalten muß, vorausgesetzt, daß diese beiden Körper isoliert bleiben und keinen Einfluß aufeinander haben. Unmittelbar nach dem Säurezusatz muß sich der isoelektrische Punkt des Caseins in der Reihe durch eine Trübung bemerkbar machen; die anfängliche geringe Trübung in der isoelektrischen Zone des Albumins wird verdeckt, weil das Casein in diesem Bereich immerhin noch eine leichte, schnell auftretende Opalescenz zeigt. Weiterhin flockt zunächst das Casein in seinem isoelektrischen Punkt aus, und erst viel später bemerkt man die Anwesenheit des Albumins durch

folgende Erscheinung. Während in reinen Caseinlösungen bei unserer Anordnung auch nach 24 Stunden eine Flockung überhaupt nur in 1 bis 2 Röhrchen diesseits und jenseits des isoelektrischen Punktes eintritt, erstreckt sich in Albumin-Caseingemischen die Flockung in der Richtung zunehmender Acidität zwar ebensoweit, in der anderen Richtung aber viel weiter, den isoelektrischen Punkt des Albumins mit umspannend. Zur Erläuterung dieser Befunde mögen drei in der Tabelle III zusammengestellte Versuche dienen.

Tabelle III.

Versuch Nr.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Bemerkungen
15	5 °/₀₀ Casein in $^n/_{10}$-Natriumacetat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	Albumin 3fach verdünnt.
	Destill. Wasser	3,25	3,00	2,50	1,50	3,10	2,70	1,90	0,30	2,86	2,22	Essigsäure zuletzt zugesetzt.
	Denaturiertes Albumin	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
	Essigsäure $^n/_{100}$	0,25	0,5	1,0	2,0	—	—	—	—	—	—	
	Essigsäure $^n/_{10}$	—	—	—	—	0,4	0,8	1,6	3,2	—	—	
	Essigsäure $^n/_{1}$	—	—	—	—	—	—	—	—	0,64	1,28	
	Sofortige Ablesung	+	+	+	++	+++	+++	++	+	+	+	
	Nach 60 Min.	+	+	++	×	×××	×××	××	++	+	+	
	„ 24 Std.	++	×××	×××	×××	×××	×××	×××	++	+	+	
16	Sofort	0	0	(+)	++	+++	+++	++	++	0	0	Casein allein ohne Albumin, statt dessen destill. Wasser
	Nach 60 Min.	0	0	(+)	++	××	××	××	++	0	0	
	„ 24 Std.	0	(+)	+	××	×××	×××	×××	++	0	0	
17	Sofort	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	Albumin allein, ohne Casein, statt dessen $^n/_{10}$-Natriumacetat
	Nach 60 Min.	+	+	×	×	+	+	+	+	+	+	
	„ 24 Std.	++	×	××	××	××	(×)	+	+	+	+	

Wenn man bei gleichbleibender Albuminmenge mit den Caseinmengen heruntergeht, so tritt selbstverständlich die anfänglich verdeckende Wirkung des Caseins gegenüber dem Albumin immer mehr zurück.

Der gegenseitige Einfluß von Casein und denaturiertem Albumin auf ihr Flockungsoptimum ist also vollkommen erklärbar durch die verschiedenen physikalischen Eigenschaften der beiden Substanzen und beruht nicht auf dem Auftreten einer Verbindung derselben, die ein anderes Flockungsoptimum

hat wie die Komponenten, was wir z. B. für das Gemisch Nucleinsäure — genuines Albumin gezeigt haben.

Zusammenfassung.

Wenn man zwei amphotere Kolloide miteinander mischt, so kann eine Verbindung derselben ausflocken, und das Flockungsoptimum derselben liegt dann zwischen den isoelektrischen Punkten der Komponenten. In einem gewissen Bereich ist dieses Flockungsoptimum unabhängig von dem Mengenverhältnis der beiden Komponenten, bei excessivem Überschuß der einen Komponente nähert sich das Flockungsoptimum dem isoelektrischen Punkt der überschüssigen Komponente. Die Beobachtung dieser Fundamentalerscheinung wird oft dann erschwert, wenn beide Komponenten an sich in je ihrem isoelektrischen Punkt fällbar sind; dann kann, bei nicht gerade günstig getroffenen Mengenverhältnissen der beiden Komponenten im Gemisch, die Fällung der Verbindung mit der Fällung der überschüssigen Komponente interferieren und das Bild trüben. In anderen Fällen läßt sich bei einem Gemisch zweier Kolloide, namentlich, wie es scheint, wenn die isoelektrischen Punkte der Komponenten nahe beieinander liegen, eine gegenseitige Beeinflussung, die Bildung eines neuen Flockungsoptimums, nicht beobachten.

Zur Frage der künstlichen Ernährung.

Von

F. Röhmann.

(Eingegangen am 28. Februar 1912.)

Th. B. Osborne und L. B. Mendel[1]) veröffentlichen eine Reihe höchst interessanter Versuche an Ratten, in denen sie den Einfluß verschiedener reiner Eiweißstoffe auf die Erhaltung älterer und das Wachstum jüngerer Tiere untersuchen. Die Fragestellung und die Methodik entspricht im Prinzip derjenigen von Versuchen, mit denen ich mich selbst seit einer Reihe von Jahren beschäftige und über die ich bisher nur kurze Mitteilungen veröffentlicht habe. Die Ergebnisse dieser Forscher, die mit meinen eigenen Erfahrungen eine vollkommene Übereinstimmung zeigen, weichen von den Resultaten meiner vorläufigen Mitteilungen in dem sehr wichtigen Punkte ab, daß ich angab, daß zur dauernden Erhaltung bzw. zur Aufzucht der Tiere ein Gemisch verschiedener Eiweißstoffe erforderlich ist, während nach ihren Erfahrungen hierzu nur jeweilig ein Eiweißstoff (Casein, Ovalbumin, Lactalbumin, Edestin, Glutenin, Glycinin, nicht Gliadin und Hordein) ausreicht. Ich habe nun aber im Laufe des letzten Jahres nach einer scheinbar nur geringfügigen Verbesserung in der Zubereitung des von mir verwendeten Nahrungsgemisches auch meinerseits — zu meiner eigenen Überraschung — gefunden, daß man Mäuse mit einer Nahrung, die als einzigen Eiweißstoff nur Hühnereiweiß enthält, dauernd und mit Edestin mindestens wochenlang erhalten kann. Die Aufzucht ist bisher nur in Versuchen mit Hühnereiweiß bzw. Hühnereiweiß und Casein ausgeführt worden.

Ich sehe mich zu dieser vorläufigen Mitteilung veranlaßt, damit es nicht später so scheint, als ob meine Versuche irgendwie durch die der amerikanischen Forscher beeinflußt seien.

---

[1]) Feeding experiments with isolated food-substances Washington, D. C. Published by the Carnegie Institution of Washington 1911, No. 156.

Berichtigung.

Von

Nagamichi Shibata.

(Aus dem medizinisch-chemischen Institut der Universität Tokio.)

(Eingegangen am 8. Februar 1912.)

In meiner Arbeit über die Fettwanderung bei Phosphorvergiftung (diese Zeitschr. 37, 345, 1911) findet sich die gelegentliche Bemerkung, daß die Ursache der Reaktion des Lebertrans mit konzentrierter Schwefelsäure (intensive Blaufärbung) noch nicht feststehe und erst durch meine Untersuchung dahin entschieden worden sei, daß das Zustandekommen der Reaktion auf einem Gehalt des Lebertrans an einem Lipochrom beruhe. Inzwischen bin ich durch briefliche Mitteilung von Herrn Professor E. Salkowski an Herrn Professor M. Kumagawa darauf aufmerksam gemacht worden, daß Salkowski den erwähnten Befund bereits vor längerer Zeit (Zeitschr. f. anal. Chem. 26, 568, 1887) erhoben und darüber ausführlich berichtet hat. Ich zögere deshalb nicht, meine vermeintliche Angabe in bezug auf die Priorität hier zu berichtigen.

Gleichzeitig füge ich für die betreffende Arbeit noch folgende Berichtigungen hinzu:

S. 346. In der zweiten Zeile von unten soll es heißen:
einige statt eine.

S. 368. In „Mäuseversuch VA" soll es heißen:
Gewichtsabnahme 25% statt 33,33%.

S. 381. In „Mäuseversuche XIB" soll es heißen:
Gewichtsabnahme 23,5% statt 21%.

S. 383. In „Mäuseversuche XIIA" soll es heißen:
Tiere wogen 29,76 g statt 26,76 g

und daselbst:
Gewichtsabnahme 16% statt 6,69%.

S. 388 und 389. Die Nummern der Mäuseversuche sollen heißen:
XIVA und XIVB statt XIIIA und XIIIB.

Autorenverzeichnis.

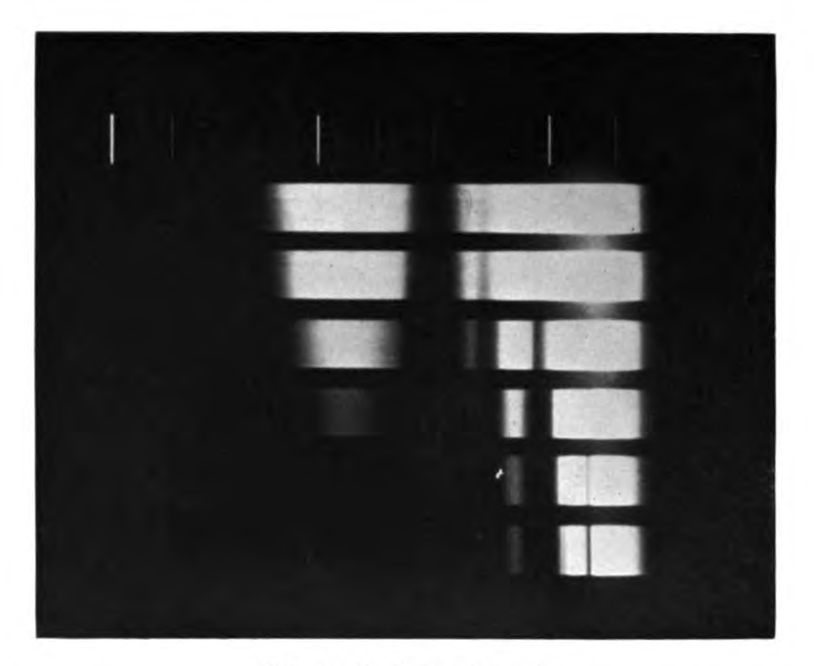


Fig. 1. Phylloporphyrin β.

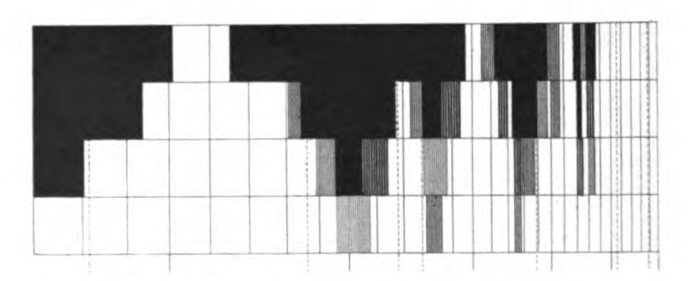


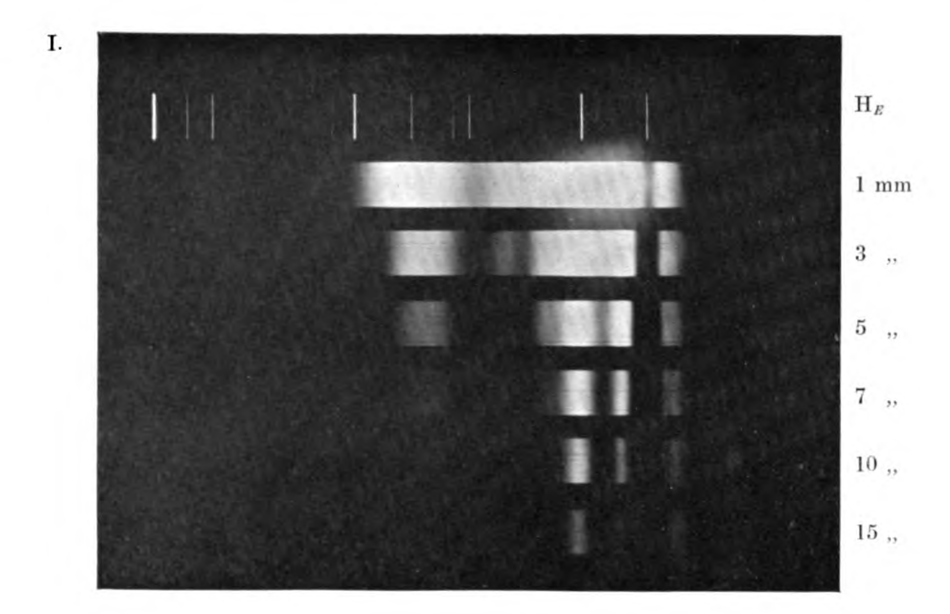
Fig. 2. Phylloporphyrin nach Willstätter.

Verlag von Julius Springer
in Berlin.

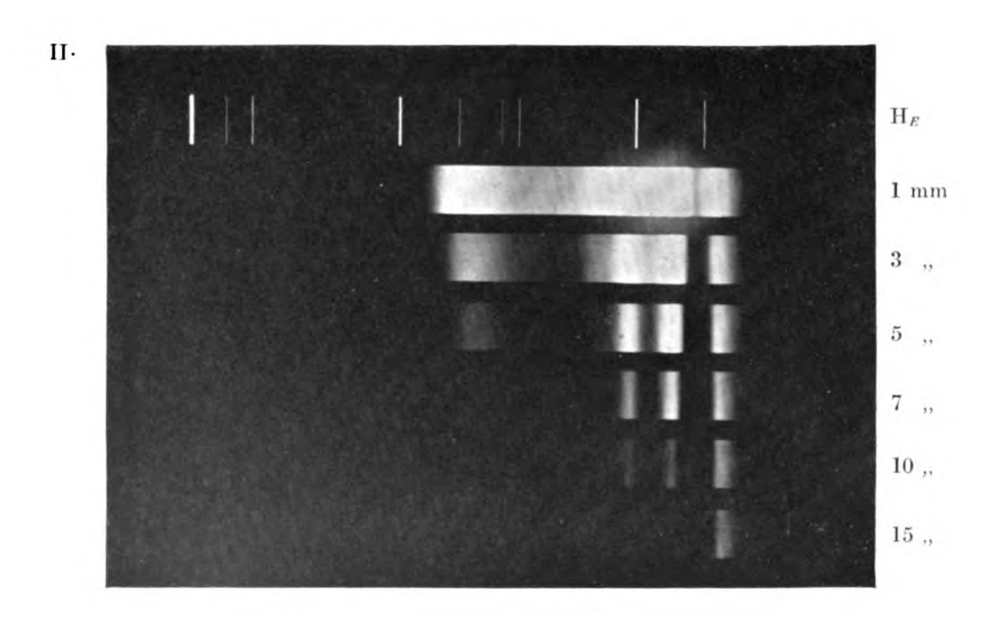


Tafel II.

I.



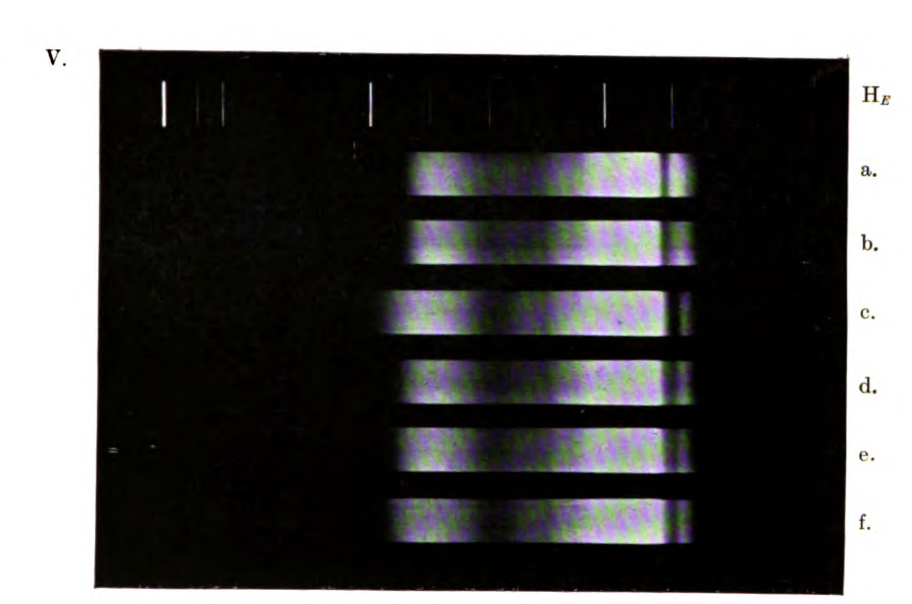
II.



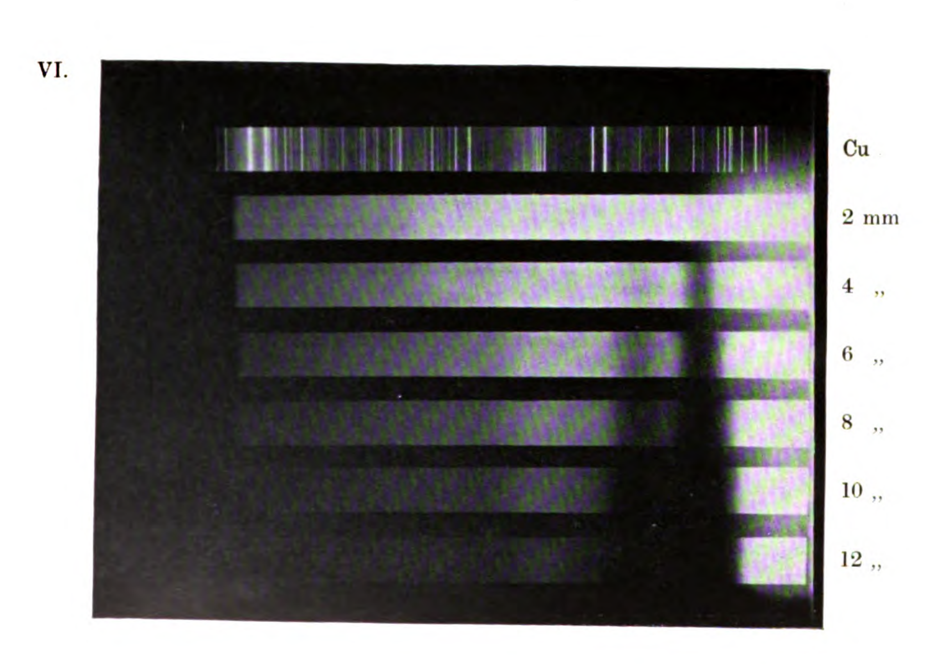
Jacobson und Marchlewski,
Chlorophyllgruppe XIV.

Verlag von Julius Springer
in Berlin.

V.

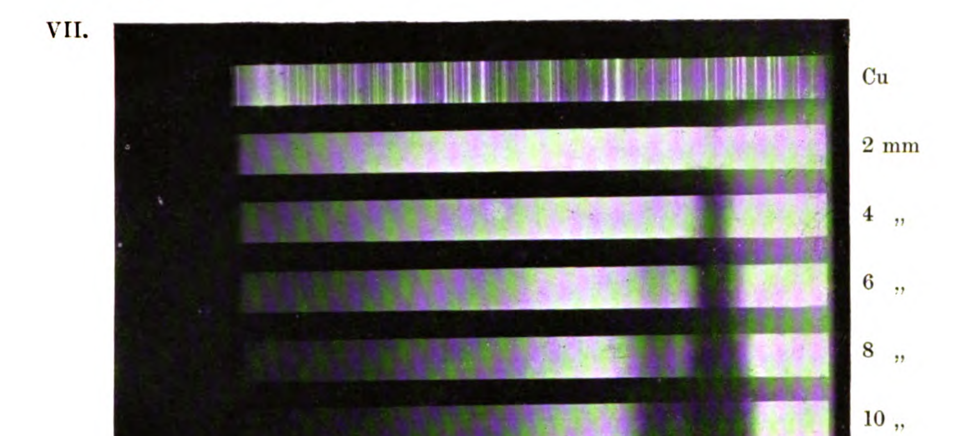


VI.

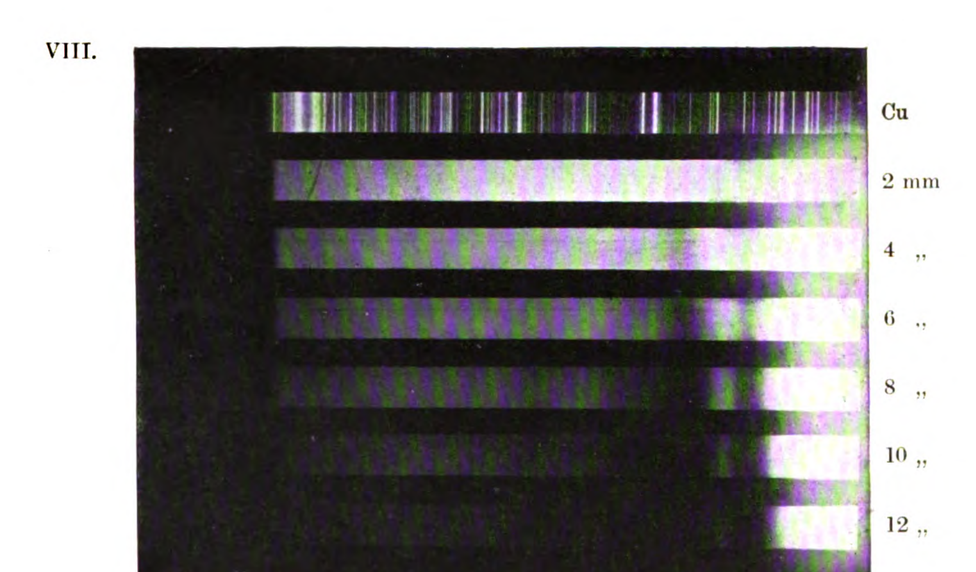


Verlag von Julius Springer
in Berlin.

VII.



VIII.

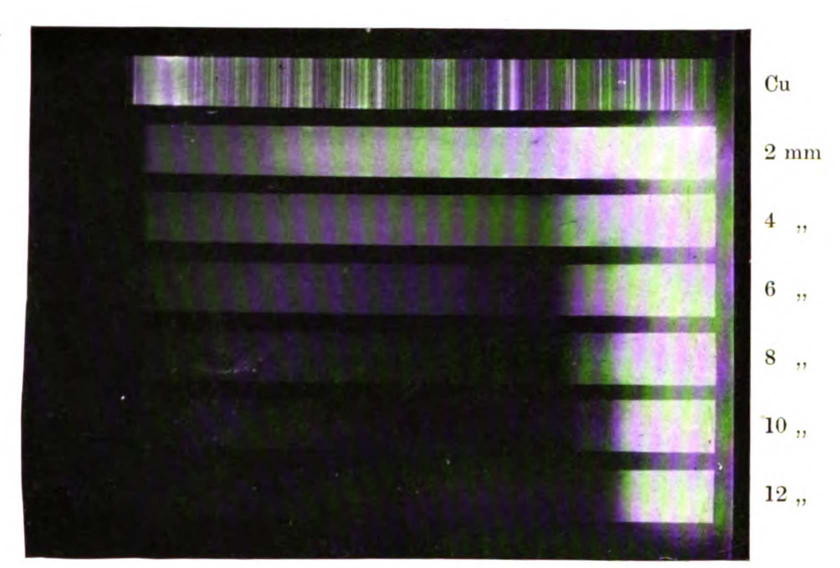


Verlag von Julius Springer
in Berlin.

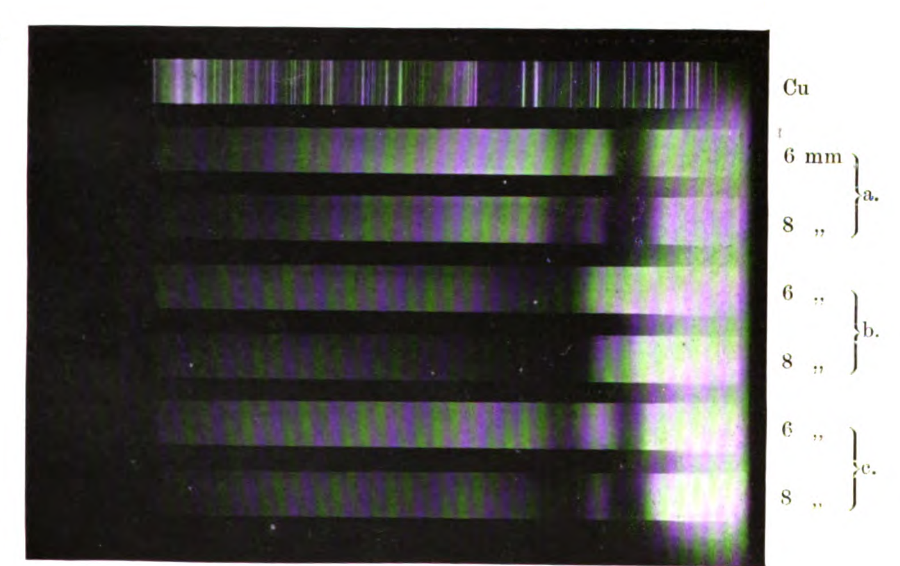
Tafel VI.



IX.



X.



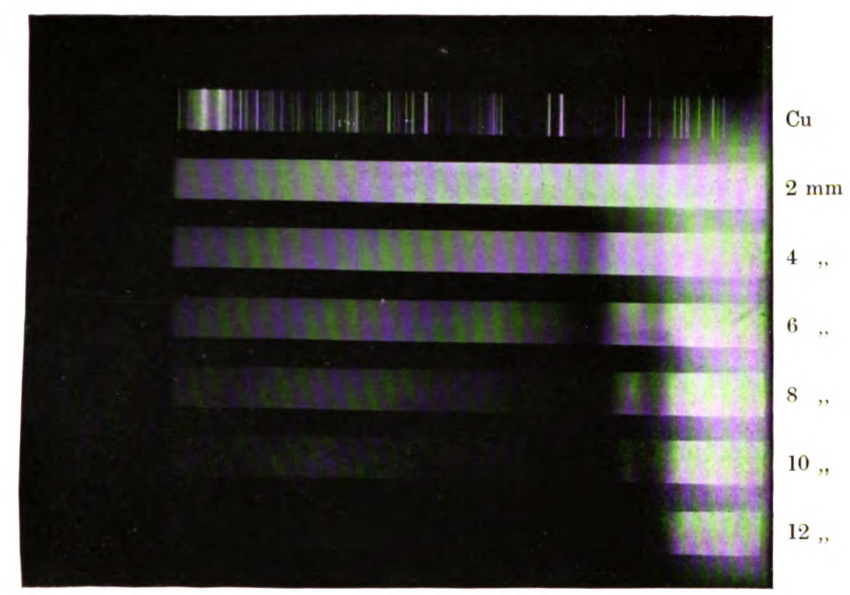
Jacobson und Marchlewski,
Chlorophyllgruppe XIV.

Verlag von Julius Springer
in Berlin.

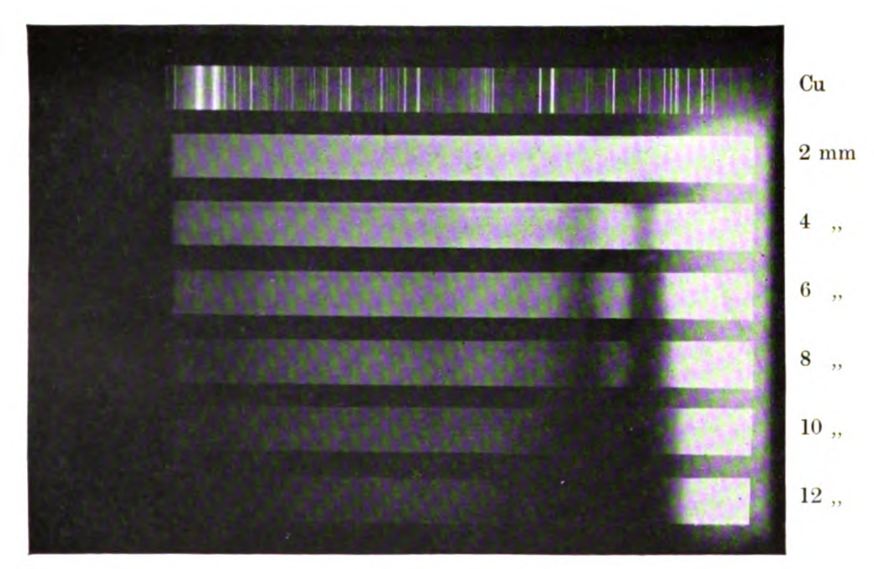




XI.



XII.



Jacobson und Marchlewski,
Chlorophyllgruppe XIV.

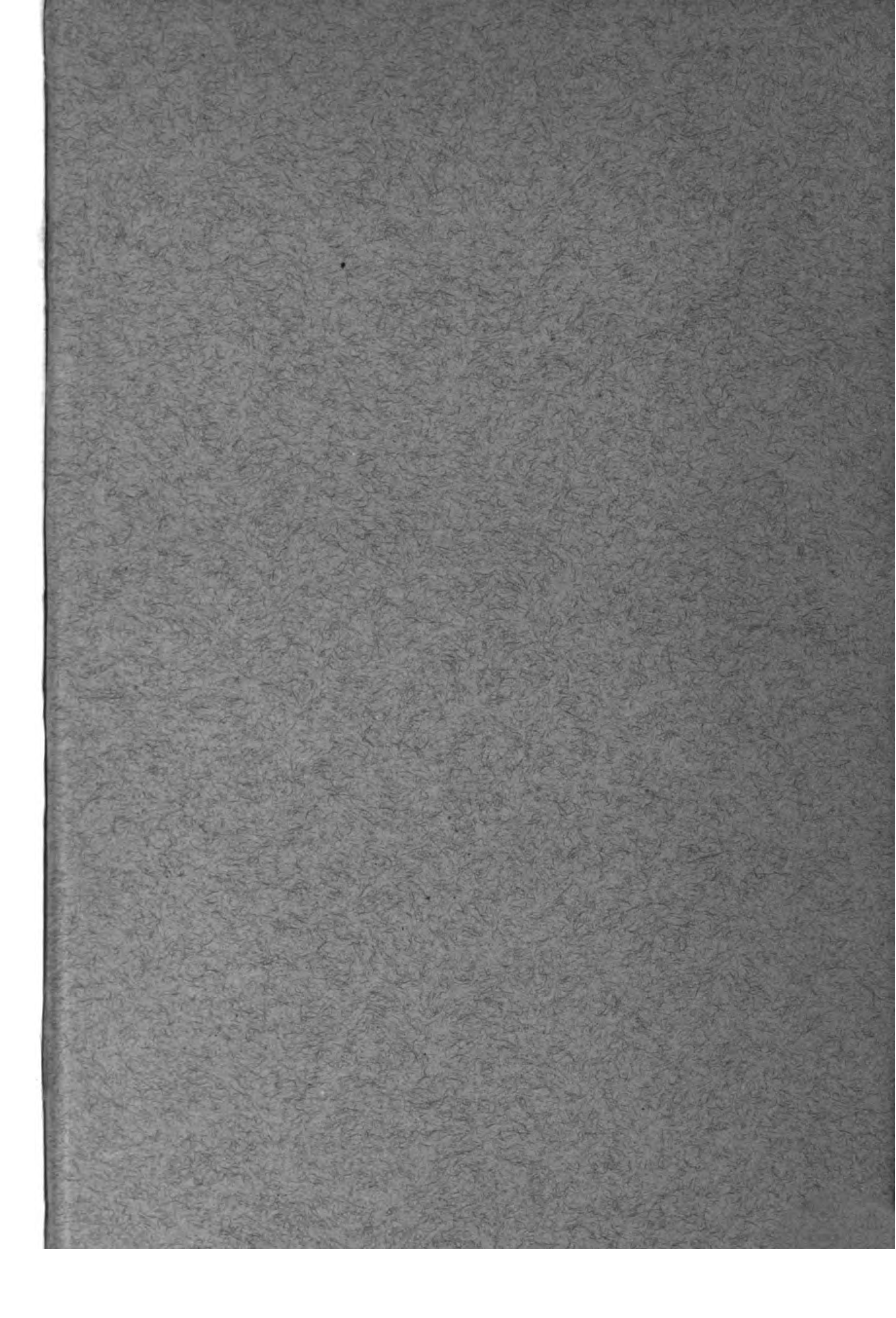
Verlag von Julius Springer
in Berlin.

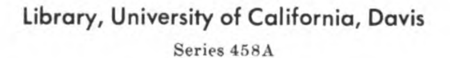


Herrmann, Morphin.

Verlag von Julius Springer








3 1175 00889 6683

